



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학박사 학위논문

자기공명분광영상 복셀기반
분석 도구의 설계 및 응용

Development and application of magnetic
resonance spectroscopic imaging analysis
software using a voxel-based method

2017년 8월

서울대학교 자연과학대학

협동과정 뇌과학전공

이 선 호

초록

서론: 자기공명분광법 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)은 체내 대사물질 농도를 비침습적으로 알아볼 수 있는 방법으로, 다양한 질환에 대한 진단 및 연구에 사용된다. 자기공명분광영상법 (magnetic resonance spectroscopic imaging, MRSI)은 MRS를 동시에 여러 복셀 (voxel)들로부터 획득하는 방법이다. MRS와 달리 MRSI는 많은 수의 복셀들로부터 대사물질 정보를 얻으므로 기존 MRS 분석법과는 다른 접근이 필요하다. 그러나 기존의 분석법이나 공개된 프로그램들로는 MRSI 데이터의 분석에 한계가 있어, 이를 극복하기 위한 방법으로 MRSI 데이터를 T1 강조영상화하여 분석할 수 있게 하는 새로운 프로그램이 필요하다.

MRSI 데이터 분석 도구 개발: MRSI 데이터를 T1 강조영상화하는 기능을 포함한 MRSI 분석용 프로그램을 개발하였다. Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) 파일 (file)로부터 필요한 스캔 파라미터 (scan parameter)를 찾고, 다양한 행렬 알고리즘을 이용하여 T1 강조영상화된 MRSI 데이터를 생성하도록 하였다. 또한, MRS 데이터의 자동 계량화에 널리 쓰이고 있는

소프트웨어인 LCModel로 분석한 데이터를 이용하기 위해 LCModel 분석 결과 파일을 읽고 가공하는 기능과, T1 강조영상화된 MRSI 데이터를 이용한 partial-volume correction 기능, 관심영역(region of interest)에 해당하는 MRSI 복셀들을 찾는 기능, 대사물질별 데이터 quality control 및 평균 농도 계산 기능, 뇌영상 이미지를 시각화하는 기능 등을 포함하게 하였다.

프로그램 검증: 본 프로그램을 이용한 MRSI 데이터 분석을 위해, 건강한 성인 30명으로부터 T1 강조영상과 MRSI 데이터를 획득하였다. T1 강조영상은 dcm2nii 및 FSL 도구들을 통해 전처리하였고, MRSI 데이터는 LCModel 프로그램을 통해 분석하였다. 본 데이터를 이용하여 관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들 찾기, 뇌 전체에 대한 평균 대사물질 농도 획득, 복셀 단위의 통계분석을 위한 영상처리를 수행하여 본 프로그램에 대한 검증을 수행하였다.

결과: 관심영역에 해당하는 마스크 이미지(mask image)를 이용하여 MRSI 복셀들이 잘 찾아지는 것을 확인하였다. 정상군 30명으로부터 획득한 뇌 전체의 평균 대사물질 농도는 크레아틴 (creatine) 및

포스포크레아틴 (phosphocreatine) 9.72 mM, 글리세로포스포콜린 (glycerophosphocholine) 및 포스포콜린 (phosphocholine) 3.09 mM, 글루타민산염 (glutamate) 및 글루타민 (glutamine) 16.61 mM, 미오이노시톨 (myo-inositol) 5.53 mM, N-아세틸아스팔테이트 (N-acetylaspartate) 16.22 mM 이었다. T1 강조영상화된 MRSI 데이터를 표준 MNI 템플릿 이미지 (standard MNI template image)에 비선형 정합 (non-linearly registration)하는 복셀 단위 통계분석을 위한 영상처리를 통해 MRSI 슬랩 및 N-아세틸아스팔테이트에 대한 확률 지도 (probability map)를 얻을 수 있었다.

결론: 본 프로그램은 MRSI 데이터를 T1 강조영상화하고 이를 다양한 방식으로 응용하여, 기존 방법 및 프로그램으로는 수행하기 어려웠던 다양한 MRSI 데이터 분석을 수행할 수 있도록 하는 프로그램이다. 자동화 및 시각화를 이용하여 사용자의 편의성을 최대한 높였다. 프로그램의 몇 가지 기능을 실제 분석에 응용해 본 결과, 프로그램을 구현할 때 기대했던 결과를 획득할 수 있었다. 기존에는 분석이 까다로웠던 MRSI 데이터를 쉽고 빠르게 분석할 수 있도록 했다는 의의가 있다.

주요어(keywords): 자기공명분광영상, 뇌영상, 대사물질, 복셀기반

형태분석법, 프로그램 개발

학번: 2011-20438

목차

초록	i
목차	v
표 및 그림 목록	vi
서론	1
MRSI 데이터 분석 도구 개발	13
프로그램 검증	38
결과	49
고찰	55
참고문헌	74
영문 초록	86

표 및 그림 목록

Table 1. List of important DICOM tag names and IDs used by Philips Medical Systems	18
Table 2. Quality control criteria used in previous MRSI studies	45
Table 3. Summary of metabolite concentrations from the current study	52
Table 4. Metabolite concentrations from previous literature...	59
Table 5. Comparison with previous literature on metabolite ...	61
Figure 1. Design and structure of the program.....	15
Figure 2. Data structure of parsed LCModel data in the current program	26
Figure 3. Sample parsing results of LCModel-processed data	27
Figure 4. Input windows for quality control of MRSI metabolite data	34

Figure 5. Visualization of T1-weighted image	36
Figure 6. Visualization of T1-weighted image with MRSI slab image	37
Figure 7. LCModel-fitted spectral output from an MRSI voxel	42
Figure 8. Original and non-linearly registered MRSI slab images	48
Figure 9. ROI mask and MRSI slab images overlaid on T1-weighted images	50
Figure 10. Probability maps of MRSI slabs	54
Figure 11. Examples of ambiguous MRSI voxels.....	56

서론

1. MRS와 MRSI

자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS)은 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)의 특수한 방법 중 하나로, 핵자기공명(nuclear magnetic resonance, NMR)을 이용하여 뇌를 포함한 인체 특정 부위의 대사물질 정보를 획득할 수 있는 방법이다. MRS를 이용하면 비침습적인 방법으로 뇌를 포함한 인체 부위의 대사물질 정보를 획득할 수 있기 때문에, 뇌종양(Preul et al. 1996), 뇌졸중(Parsons et al. 2002), 알츠하이머병(Schuff et al. 1997), 우울증(Sanacora et al. 1999) 등 뇌내 대사물질의 변이 및 변화가 보고된 뇌 관련 질환을 진단하고 특정화하는데 사용할 수 있다.

MRS를 이용한 연구 및 진단에는 수소(^1H), 탄소(^{13}C), 질소(^{15}N), 플루오르(^{19}F), 소듐(^{23}Na), 인(^{31}P) 등 다양한 핵종(nuclei)이 사용되며, 연구하고자 하는 목적에 따라 선택하여 이용할 수 있다. 이 중 뇌의 대사물질을 연구하는 등 의학 목적으로는 수소 및 인이 많이 사용되고 있다.

MRS를 이용하면 여러 가지의 신호 강도가 스펙트럼의 형태로 나타난 데이터를 획득할 수 있다. 수소를 이용한 MRS의 경우, 수소가 위치한 조직의 화학적 성질 등이 달라지면 공명주파수도 달라지게 되는데 이것을 화학적 이동(chemical shift)이라고 한다. 화학적 이동에 의해 발생한 공명주파수의 차이는 스펙트럼으로 나타나게 되며, 스펙트럼의 각 peak과 대응되는 주파수는 특정 물질에 대응되는 형태로 나타나기 때문에 MRS 데이터를 획득한 영역에 어떤 물질이 얼마나 포함되어 있는지 간접적으로 측정할 수 있다. 이러한 원리로 N-아세틸아스팔테이트(N-acetylaspartate, NAA), 콜린(choline, Cho), 크레아틴(creatine, Cr), 미오이노시톨(myo-inositol), 글루타민산염(glutamate), 글루타민(glutamine), 감마 아미노낙산(γ -aminobutyric acid, GABA), 지질(lipids), 젖산(lactate) 등 다양한 물질의 농도를 얻을 수 있다.

MRS는 작은 단일 영역에 대한 대사물질 정보만 획득하는 방법인 반면, 이를 응용한 자기공명분광영상법(magnetic resonance spectroscopic imaging, MRSI)은 MRS 복셀(voxel)들을 넓은 영역으로부터 동시에 여러 개 얻는 방법이다. MRSI는 MRS에 비해 상대적으로 데이터를 획득하는데 소요되는 시간이 길어지고 전반적인 신호 대 잡음비(signal-to-noise ratio, SNR)가 떨어질 수 있다는

단점이 있으나(Dong et al. 2012), 뇌에 응용하는 경우 뇌 전체의 대사물질 농도의 분포, 즉 뇌 내 특정 부위의 대사물질 농도가 비정상적으로 높거나 낮은 경우를 파악하기에 용이하다는 장점이 있다. 이에 뇌종양(Preul et al. 1996), 뇌전증(Hugg et al. 1993), 뇌졸중(Barker et al. 1994), 외상성 뇌손상(Govindaraju et al. 2004), 다발성 경화증(Sajja et al. 2009) 등 다양한 질병군에 대한 임상에서의 활용이 늘어나고 있는 추세이다.

2. MRSI 데이터 분석 방법

MRS는 특정 영역을 지정하여, 해당 영역으로부터 대사물질 농도 정보를 획득하는 방식이다. 통계적 분석을 위해 MRS 데이터를 획득하는 경우, 뇌 내 구조물 등을 활용하여 여러 피험자에 대해 같은 영역으로부터 MRS 데이터를 획득하게 된다. 이와 같이 MRS 데이터를 획득하는 경우, 각 피험자에 대해 획득한 대사물질 농도값을 이용하여 집단 간에 차이가 있는지, 집단의 특성이 대사물질의 농도와 연관이 있는지 등의 여부를 통계적 방법으로 분석할 수 있다. 이러한 통계적 분석을 시행할 때 사용되는 MRS 데이터는 모두 뇌의 특정 영역으로부터 획득한 데이터이기 때문에 통계적 분석 및 결과의 해석이 용이하다.

반면 MRSI 데이터는 수십 개에서 수천 개의 MRS 복셀들을 하나의 뇌로부터 동시에 획득하기 때문에, MRS를 분석할 때 사용한 통계적 분석 방법을 사용하기 어렵다. 이러한 MRSI 데이터의 특성을 고려하면 다음과 같이 다양한 MRSI 데이터 분석 방법을 생각해 볼 수 있다.

- 1) MRSI 복셀들 중 관심영역(region of interest)에 해당하는

뇌 내 특정 영역의 복셀들을 선택하여, 선택한 복셀에 대해

MRS를 분석하는 것과 같은 방식으로 분석한다(O'Neill et al. 2012).

- 2) 전체 MRSI 복셀들 중 뇌에 포함되는 모든 영역들, 특히 백질과 회백질에 대해 대사물질 농도의 평균을 구하고, 이를 통계적으로 분석한다(Corrigan et al. 2013).
- 3) 전체 MRSI 복셀들 중 뇌에 포함되는 영역에 대해, 복셀기반 형태분석법(voxel-based morphometry, VBM)과 같은 3차원 뇌영상 분석 방법론을 적용하여 통계적으로 유의하게 차이가 나타나는 복셀들의 위치를 찾는다(김지은 et al. 2016). 또는 이 방법론을 예비 분석에 이용하여 관심영역을 찾은 후 해당 영역으로부터 MRS 데이터를 획득하여 통계적으로 분석하는 방법으로 응용한다.
- 4) Partial-volume correction을 통해 대사물질의 값을 절대 농도(absolute concentration)로 변환하여 정확한 농도값을 분석에 이용한다. MRS 데이터로 획득하는 농도값은 해당 영역의 조직에 물이 포함된 정도에 따라 영향을 받기 때문에, MRS 데이터 fitting으로 획득한 수치는 arbitrary institutional unit이 된다. Arbitrary institutional unit은 각 값끼리 단순히 대소를 비교할 수 없어서, 통계적으로

분석하기 위해서는 fitting으로 획득한 대사물질의 농도값 대신 대사물질과 크레아틴의 비율을 이용해야 한다(Provencher 2016). Partial-volume correction은 이러한 arbitrary institutional unit을 절대 농도로 변환해주는 보정 방법으로, 물에 의한 영향을 보정하기 위해 해당 조직의 회백질, 백질 및 뇌척수액이 포함된 비율을 통해 간접적으로 값을 보정하는 방법이다(Barker et al. 1993). 하지만 위에 나열된 분석 방법을 수행하기 위해서는 아래와 같은 문제점들이 해결되어야 한다.

- 1) 특정 MRSI 복셀이 뇌의 어느 부위에 위치하는지 정확히 알기 어렵다. 예를 들어 해마(hippocampus)에 해당하는 대사물질의 농도를 분석하고 싶은 경우, MRSI를 통해 획득한 수천 개의 복셀들 중에서 어떤 복셀들이 해마에 위치하는지 파악할 필요가 있다. 하지만 뇌의 T1 강조영상과 MRSI 데이터는 호환되지 않는 형식이기 때문에, 기존 뇌영상 분석 도구로는 어떤 복셀들이 해마에 위치하는지 쉽게 파악할 수 없다. 이를 파악하기 위해서 MRSI를 획득할 때 사용한 MRI 콘솔 프로그램을 사용하여 육안으로 해당 부위를 찾는 방법을 사용할 수는 있으나, 수행 과정에 많은 시간이 소요될 뿐만

아니라 사람이 직접 뇌 내 구조물을 보면서 복셀들을 선택하게 되므로 여러 데이터에 대해 일관적이고 정확한 선택을 하기 어려울 수 있다.

- 2) 뇌 전체 또는 일부 영역에 해당하는 대사 물질의 평균 농도 데이터를 계산하기 어렵다. MRSI로 획득한 복셀들 중에는 뇌에 포함되지 않는 복셀들 뿐만 아니라 기술적인 한계로 영상 획득 과정에서 불가피하게 발생하는 잡음 (noise) 때문에 사용할 수 없는 복셀들도 다수 포함되어 있다. 따라서 선택한 각 MRSI 복셀들의 quality control(QC)을 통해 분석에 사용 가능한 복셀들인지 확인하는 과정이 필요하다.
- 3) MRSI 데이터에 대해서 복셀기반 형태분석법과 같은 복셀 단위의 (voxel-wise) 분석법을 취하기 어렵다. T1 강조영상을 분석하는 경우, 복셀기반 형태분석법을 사용하면 여러 피험자의 뇌를 이용하여 어떤 부위가 통계적으로 유의하게 다른지 쉽게 파악할 수 있다. 하지만 MRSI 데이터는 기본적으로 T1 강조영상과 달리 어떤 복셀이 실제 뇌의 어디에 위치하는지 알 수 없는 구조로 되어 있기 때문에, 복셀기반 형태분석법에서 핵심적으로 이용되는 정규화 (normalization) 방법을 이용한 3차원 이미지에 대한 통계적

분석을 적용하기 어렵다.

- 4) Partial-volume correction을 수행하기 위해 회백질, 백질 및 뇌척수액의 비율을 얻기 위해서는 각 MRSI 복셀이 T1 강조영상의 어느 영역에 포함되는지 정확하게 알아야 한다. 하지만 MRSI 데이터는 T1 강조영상과 호환되지 않으므로 특정 MRSI 복셀이 T1 강조영상 기준으로 어느 위치에 정확하게 위치하는지 알기 어렵다. 또한 MRSI 데이터는 수천 개의 복셀들로 이루어져 있으므로 partial-volume correction을 수행하는 과정은 최대한 자동화되지 않으면 분석에 사용하기 어렵다.

위에 나열된 문제들을 해결하는 방법에는 여러 가지가 있으나, 가장 직관적이고 쉽게 해결하는 방법으로는 MRSI 데이터를 T1 강조영상처럼 만들어 다루는 방법을 생각해 볼 수 있다. 곧 MRSI 데이터를 T1 강조영상과 호환 가능한 형태로 새로 만드는 것으로, 이를 이용하면 MRSI 데이터를 T1 강조영상에 쉽게 overlay할 수 있게 된다. T1 강조영상끼리는 겹치는 영역을 쉽게 계산할 수 있으므로, 간단한 연산만으로 특정 관심영역 마스크에 해당하는 MRSI 복셀들을 찾고, T1 강조영상을 분석하는 방식을 적용하여 복셀기반 분석을 수행할 수 있다. 또한 분할(segmentation)된 T1 강조영상을

사용하면 partial-volume correction을 수행하기 위한 각 MRSI
복셀에 대한 조직별 비율도 획득할 수 있게 된다.

3. MRSI 데이터 분석 도구

MRSI 데이터를 다양한 방식으로 분석하기 위해, 현재 MRSI 데이터를 분석하기 위해 개발된 도구들에는 어떤 것이 있는지 알아보고 각 특성에 대해 조사하였다. 기존 MRSI 데이터 분석 도구들은 주로 데이터를 fitting하여 각 복셀에 대한 대사 물질 정보를 획득하는 기능, 이를 시각화하여 실제 분석에 응용하는 기능을 가지고 있었다.

MRSI 데이터를 fitting하는 데 가장 많이 사용되는 도구로는 LCModel(Linear Combination Model; <http://s-provencher.com/lcmodel.shtml>)이 있다. LCModel은 생체 외 (in vitro) 대사물질 용액으로부터 완전한 basis set을 획득하고, 이를 사용하여 일차 결합(linear combination)으로 생체 내 스펙트럼(in vivo spectrum)을 분석하는 도구로, 자동으로 여러 대사물질의 농도(concentration)를 획득할 수 있으며, 잡음과 낮은 해상도(resolution)에도 강하다는 장점이 있다(Provencher 2016, Provencher 1993).

MRSI 데이터를 fitting하는 다른 도구로는 jMRUI(Java-based Magnetic Resonance User Interface; <http://www.jmrui.eu>)가

있다. jMRUI는 fitting 방법으로 AMARES(Advanced Method for Accurate, Robust, and Efficient Spectral fitting)를 사용하는데, LCModel과 달리 basis set을 사용하지 않는다(Vanhamme et al. 1997). 그 외 MRSI 데이터의 대사물질 분포를 시각화하여 보여주는 기능, 절대 농도 계산 등 LCModel에 비해 다양한 분석 방법과 기능을 제공한다는 특징이 있다(Stefan et al. 2009).

TARQUIN(Totally Automatic Robust QUantitation In NMR; <http://tarquin.sourceforge.net>)도 MRSI 분석에 사용되는 도구로, LCModel과 같이 자동으로 fitting하는 기능을 가지고 있다. 또한 MRSI 데이터에 대한 시각화 기능도 제공하며, LCModel에서 사용하는 basis set도 사용할 수 있는 도구이다(Wilson et al. 2011). 유료로만 사용 가능한 LCModel, 비상업적 용도로만 무료로 사용 가능한 jMRUI와 달리 GPL 라이선스(GNU General Public License)를 따르는 오픈소스 프로젝트(open source project)이며 완전히 무료로 사용할 수 있다는 특징이 있다(Wilson et al. 2011).

SIVIC(Spectroscopic Imaging, Visualization and Computing; <https://radiology.ucsf.edu/research/labs/nelson/software>)은 MRSI 데이터 분석에 사용되는 오픈소스 프로그램으로, 표준 의료 영상 규격인 DICOM (Digital Imaging and COmmunications in

Medicine) 형식의 파일(file)을 읽어 MRSI 데이터를 시각화하여 분석에 이용할 수 있는 프로그램이다(Crane et al. 2013). 앞에 설명된 도구들처럼 fitting을 하는 기능은 없으나 LCModel과 연계하여 MRSI 데이터를 분석할 수 있다.

MRSI Voxel Picker(O'Neill et al. 2006)는 MRSI 영역 선택 기능, MRSI 복셀에 포함된 뇌 조직의 비율을 확인할 수 있는 기능 등 연구 및 통계 분석을 위한 다양한 기능을 다수 가지고 있는 것으로 보이나, 외부에 공개된 프로그램이 아니기 때문에 외부에서는 사용 및 검증할 수 없는 프로그램이다.

이와 같이 MRSI 데이터를 분석하는데 사용할 수 있는 도구에는 여러 가지가 있으나, MRSI 데이터를 T1 강조영상화하여 분석하는 도구는 찾을 수 없었으며 MRSI 데이터의 분석 방법에도 한계가 있음을 알 수 있었다. 이에 앞서 설명한 MRSI 데이터를 분석하는 다양한 방법을 직접 구현한 도구, 특히 통계적으로 분석하기에 용이한 도구의 개발이 필요한 상황이다.

MRSI 데이터 분석 도구 개발

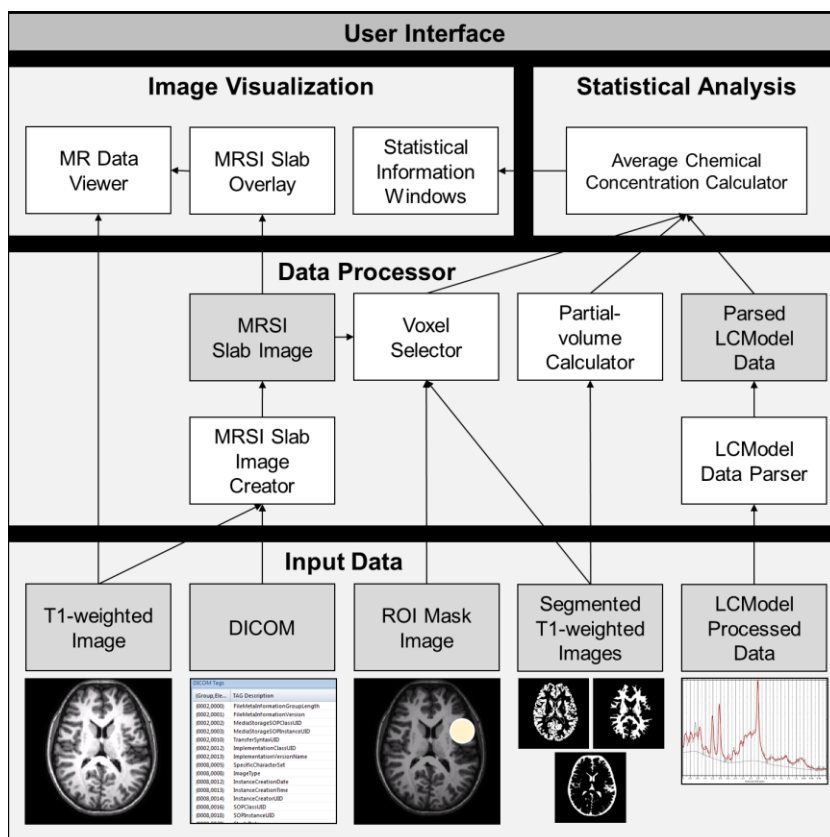
서론에 제시된 MRSI 분석 방법의 어려움을 해결하기 위해, 이를 수행할 수 있는 MRSI 분석 도구를 개발하였다.

본 프로그램은 크게 데이터 처리 부분, 통계적 분석 부분, 사용자 인터페이스(user interface)를 제공하는 시각화 부분으로 이루어져 있다(그림 1). 데이터 처리 부분에는 MRSI 데이터를 T1 강조영상화하는 부분, LCModel 분석된 데이터를 파싱(parsing)하는 부분, 관심영역 마스크를 이용하여 MRSI 복셀들을 선택하는 부분, partial-volume correction을 수행하는 부분이 포함된다. 여기에서 선택한 MRSI 복셀들에 대해, 파싱된 LCModel 데이터로부터 대사물질 정보 및 partial-volume correction 정보를 이용하여 평균 대사물질 농도를 계산하는 부분이 통계적 분석 부분에 포함된다. 또한 T1 강조영상 및 T1 강조영상화된 MRSI 데이터가 시각화되며, 통계적 분석 부분에서 계산한 평균값도 화면에 출력되게 된다.

프로그램은 C++ 및 Qt 프레임워크 5.7(Qt Framework; <https://www.qt.io>)로 개발되었으며, DICOM 파일을 읽어오기 위해 DCMTK (DICOM Toolkit; <http://dicom.offis.de/dcmtoolkit.php.en>) 라이브러리(library)를 사용하였다. 행렬 연산 기능을 사용하기

위해서 Eigen 라이브러리 (<http://eigen.tuxfamily.org>)를 사용하고
뇌영상 이미지의 저장 및 불러오기를 위해 NIfTI C 라이브러리
(<http://niftilib.sourceforge.net>)를 사용하였다.

Figure 1. Design and structure of the program



The program is mainly composed of MRSI Image Visualization part (MR Data Viewer, MRSI Slab Overlay, Statistical Information Overlay), Statistical Analysis part (Average Chemical Concentration Calculator), and Data Processor part (MRSI Slab Image Creator, LCModel Data Parser, Voxel Selector, and Partial-volume Calculator).

Abbreviations: DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine; LCModel, Linear Combination Model; MR, magnetic resonance; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging; ROI, region-of-interest.

1. MRSI 데이터의 T1 강조영상화

(1) MRSI 데이터 T1 강조영상화 개요

MRSI 데이터의 T1 강조영상화는 MRSI 데이터를 획득할 때 T1 강조영상을 기준으로 한 MRSI 데이터 획득 영역, 즉 MRSI 슬랩(slab)과 같은 형태를 가지는 T1 강조영상을 만드는 것으로 설명할 수 있다. 이는 아래와 같은 방식으로 진행된다.

- 1) MRSI 슬랩이 T1 강조영상의 어느 영역에 해당하는지 알기 위해, T1 강조영상 및 MRSI 데이터의 중심점 위치, 회전한 각도 및 영역의 크기 등의 정보를 DICOM 파일들로부터 획득한다.
- 2) MRSI 슬랩과 같은 형태로 채워질, 기존 T1 강조영상과 같은 크기와 형식을 가지는 이미지를 생성한다.
- 3) 2)에서 생성한 이미지에, MRSI 슬랩이 위치하는 영역에 값을 채운다. 이는 LCModel 분석이 완료된 특정 대사물질의 농도일 수 있고, 또는 MRSI 복셀들 간 구분을 위한 MRSI 복셀 번호가 될 수도 있다.

(2) T1 강조영상화 방법

MRSI 데이터를 T1 강조영상화하기 위해서, 각 자기공명영상 데이터를 획득할 때 사용된 각종 스캔 파라미터(scan parameter)를 이용한다. 본 프로그램에서 사용한 스캔 파라미터의 종류 및 설명은 다음과 같다.

- 1) Slice thickness, pixel spacing: T1 강조영상 및 MRSI 슬랩의 복셀 크기를 알 수 있다.
- 2) Slice offcentres/angulations: 자기공명영상장치 내에서 각 데이터를 획득할 때 사용한 영역(volume-of-interest, VOI)의 상대적 위치 및 각도를 알 수 있다.
- 3) Spectra dimensions: MRSI 데이터의 3차원 크기를 알 수 있다.

MR 스캔에 사용된 스캔 파라미터를 알기 위해 DICOM 파일들로부터 스캔 파라미터를 읽어 오는 방법을 사용하였으며, 필요한 스캔 파라미터에 대응되는 DICOM 태그(tag)를 이용하여 값을 읽어오도록 하였다. DICOM 태그란 DICOM 내의 특정 정보와 쌍을 이루는 고유 식별자(unique identifier)로, 본 프로그램에서는 Philips Achieva 3.0T 및 Philips Ingenia 3.0T 스캐너로 획득한 DICOM 파일 및 태그들을 사용하도록 하였다(표 1).

Table 1. List of important DICOM tag names and IDs used by Philips Medical Systems

Tag Name	Tag ID
Slice Thickness	0018, 0050
Pixel Spacing	0028, 0030
MR Stack Angulation AP	2005, 1071
MR Stack Angulation FH	2005, 1072
MR Stack Angulation RL	2005, 1073
MR Stack Offcentre AP	2005, 1078
MR Stack Offcentre FH	2005, 1079
MR Stack Offcentre RL	2005, 107A
SP Mix X Resolution	2005, 1376
SP Mix Y Resolution	2005, 1377
SP Mix No Spectra Intended	2005, 1378

Slice Thickness and Pixel Spacing provide voxel size information of T1-weighted images and MRSI slabs. Offcentre and Angulation values provide information on the relative VOI position and angulation of T1-weighted images and MRSI slabs. SP Mix values provide information on spectra dimensions. The current program was designed to read these MR scan parameters from DICOM files, using specific DICOM tags corresponding to the parameters. A DICOM tag is a unique identifier that is paired with the corresponding data element. All tag information listed here is specific to Philips Achieva 3.0T and Philips Ingenia 3.0T MR scanners (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands).

Abbreviations: AP, anterior-posterior; DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine; FH, foot-head; ID, identifier; MR, magnetic resonance; RL, right-left; SP, spectra, VOI, volume-of-interest.

DICOM 파일들로부터 스캔 파라미터를 획득하기 위해, DICOM 파일들이 포함되어 있는 디렉토리(directory)를 입력하면 이를 재귀적(recursive)으로 탐색하여 디렉토리 내에 있는 모든 파일을 검사하도록 하였다. 또한 DICOM 파일들로부터 필요한 정보를 모두 획득하면 더 이상 찾지 않도록 하고, 필요한 경우 파일을 건너뛰면서 정보를 찾도록 하여 DICOM 정보를 찾는 데 걸리는 시간을 최소화하였다.

위 과정을 거쳐 획득한 스캔 파라미터를 이용하면 아래 과정을 거쳐 T1 강조영상화된 MRSI 데이터를 생성할 수 있다.

- 1) 스캔 파라미터를 통해 수평 상태의 MRSI 슬랩 크기를

계산한다. x 축, y 축, z 축에 대한 MRSI 슬랩 크기를 S 라 하고 복셀 크기를 V , 복셀 수를 N 이라 하면 각 슬랩 크기는 아래와 같이 계산할 수 있다.

$$S_x = V_x N_x, S_y = V_y N_y, S_z = V_z N_z$$

- 2) MRSI 슬랩 크기와 T1 강조영상의 복셀 크기를 이용하여, T1

강조영상의 복셀 크기 기준으로 MRSI 슬랩이 차지하는 T1 강조영상 복셀의 수를 계산한다. MRSI 슬랩이 차지하는 T1 강조영상 복셀의 수를 S' 라 하고, T1 강조영상 복셀 크기를 T 라 하면 아래와 같이 계산할 수 있다.

$$S_x' = S_x/T_x, S_y' = S_y/T_y, S_z' = S_z/T_z$$

- 3) MRSI 슬랩을 생성할 3차원 배열을 생성한다. 이 3차원 배열의 크기가 충분히 크지 않으면, 추후 MRSI 슬랩을 회전시킬 때 MRSI 슬랩의 일부가 3차원 배열 밖으로 빠져나가면 값이 손실될 수 있다. 이러한 손실을 막기 위해, T1 강조영상의 중점과 MRSI 슬랩의 중점이 일치하는 경우 MRSI 슬랩이 어떻게 회전하여도 3차원 배열의 밖으로 넘어가지 않도록 충분히 큰 3차원 배열을 생성해야 한다. 따라서 MRSI 슬랩 내에서 가장 긴 직선 거리인 대각선 길이 L 을 가지도록 빈 3차원 배열을 생성한다.

$$L = \sqrt{S_x'^2 + S_y'^2 + S_z'^2}$$

- 4) 3차원 배열의 중앙에 수평한 MRSI 슬랩을 생성한다. MRSI 데이터를 3차원으로 획득한 경우, 각 MRSI 복셀은 위치에 따라 row, column, slice 값을 가지게 된다. 예를 들어 $32 \times 32 \times 3$ 의 형태로 MRSI 데이터를 획득한 경우, MRSI 복셀의 위치를 (1, 1, 1)부터 (32, 32, 3)까지로 표현할 수 있다. 이 위치 정보를 단순화시켜서 1부터 3,072까지의 숫자로 만들 수 있고, 여기서는 이 숫자를 이용하여 MRSI 슬랩을 채워 MRSI 복셀별로 고유한 위치 정보값을 가지도록 하였다.

5) 스캔 파라미터로 획득한 위치 및 각도 정보를 이용하여 3차원 변환 행렬을 만들고 이를 이용하여 4)에서 생성한 수평한 MRSI 슬라이스를 이동 및 회전시킨다. 이를 위해서는 여러 번의 평행이동 및 회전 행렬의 연산이 필요하며, 아래에 나열된 행렬들을 이용하여 최종적으로 하나의 변환행렬을 얻을 수 있다.

- T_1 : MRSI 슬라이스를 회전시키기 위해, 중앙에 위치한 MRSI 슬라이스의 중심이 3차원 배열의 중앙에서 모서리로 이동하도록 슬라이스를 평행이동시키는 행렬.

$$T_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & -[L + 0.5] \\ 0 & 1 & 0 & -[L + 0.5] \\ 0 & 0 & 1 & -[L + 0.5] \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

- R : 모서리로 평행이동한 MRSI 슬라이스를 RL(right-left) 축, AP(anterior-posterior) 축, FH(foot-head) 축 기준으로 각각의 각도만큼 회전시키는 행렬. 3개의 회전행렬 곱으로 이루어지는 행렬로, 한 번 회전을 시킬 때마다 회전에 사용되는 축이 같이 회전하는 행렬이다. 축의 방향을 나타내는 단위벡터 $u = (u_x, u_y, u_z)$ 를 기준으로 각도 θ 만큼 행렬을 회전시키는 함수 $f_{rotation}(\theta, u)$ 는 다음과 같다.

$$f_{rotation}(\theta, u)$$

$$= \begin{bmatrix} u_x^2 + (1 - u_x^2) \cos \theta & u_x u_y (1 - \cos \theta) - u_z \sin \theta & u_x u_z (1 - \cos \theta) + u_y \sin \theta & 0 \\ u_x u_y (1 - \cos \theta) + u_z \sin \theta & u_y^2 + (1 - u_y^2) \cos \theta & u_y u_z (1 - \cos \theta) - u_x \sin \theta & 0 \\ u_x u_z (1 - \cos \theta) - u_y \sin \theta & u_y u_z (1 - \cos \theta) + u_x \sin \theta & u_z^2 + (1 - u_z^2) \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

위 함수를 이용하여 행렬 R 을 표현하면 아래와 같다.

$$R_{rl} = f_{rotation}(\theta_{rl}, u_{rl})$$

$$R_{ap} = f_{rotation}(\theta_{ap}, R_{rl} u_{ap})$$

$$R_{f\hat{h}} = f_{rotation}(\theta_{f\hat{h}}, R_{ap} u_{f\hat{h}})$$

일 때,

$$R = R_{f\hat{h}} \cdot R_{ap} \cdot R_{rl}$$

- T_2 : 중앙이 모서리에 위치한 회전한 MRSI 슬랩의

중점이 다시 3차원 배열의 중점이 되도록

평행이동시키는 행렬.

$$T_2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & [L + 0.5] \\ 0 & 1 & 0 & [L + 0.5] \\ 0 & 0 & 1 & [L + 0.5] \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

- T_3 : 3차원 배열의 중점에 슬랩의 중점이 위치하는

회전한 MRSI 슬랩을 T1 강조영상에 맞는 상대적인

위치로 평행이동하는 행렬. T1 강조영상 및 MRSI의

DICOM으로부터 획득한 offcentre AP, RL, FH 값이

차이 나는 정도를 O 라 하면, 다음과 같은 행렬이 된다.

$$T_3 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & O_{rl}/T_x \\ 0 & 1 & 0 & O_{fk}/T_y \\ 0 & 0 & 1 & O_{fk}/T_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

6) 위 행렬들을 이용하여 MRSI 슬랩을 이동 및 회전시키는

변환행렬 M 을 구하면 아래와 같다.

$$M = T_3 T_2 R T_1$$

7) 이동 및 회전을 통해 최종적으로 생성될 MRSI 슬랩이

저장되는 3차원 배열을 A 라 하고, 아랫면에 평행한 MRSI

슬랩을 B 라 하면 아래와 같이 MRSI 슬랩을 이동 및 회전한

결과를 A 에 저장할 수 있다.

$$\begin{bmatrix} i \\ j \\ k \\ 1 \end{bmatrix} = M^{-1} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}, A(x, y, z) = B(i, j, k)$$

8) 회전시킨 MRSI 슬랩 이미지가 저장된 3차원 배열 A 를 T1

강조영상의 이미지와 같은 크기가 되도록 남는 부분을

잘라내면 T1 강조영상화된 MRSI 슬랩 이미지가 만들어진다.

이러한 과정을 거쳐 생성한 이미지는 T1 강조영상과 같은

형식으로 저장할 수 있으며, 본 프로그램에서 다른 계산을 할 때

사용하게 된다. 또한 T1 강조영상을 사용하는 다른 뇌영상 분석

프로그램에서도 불러와서 사용할 수 있다.

2. LCModel 분석 결과 파싱

MRSI 데이터로부터 각 대사물질별 농도를 포함한 다양한 정보를 얻기 위해서, LCModel 프로그램의 분석 결과를 사용하도록 하였다. MRSI 데이터에 대해 LCModel 분석을 수행하게 되면, MRSI 복셀 1개당 table 확장자를 가진 파일이 1개씩 생성되기 때문에 이를 용이하게 다루기 위해서는 각 table 파일이 가진 대사물질별 농도 및 스펙트럼의 질(quality)을 나타내는 Cramér-Rao bound(CRLB), full width at half maximum(FWHM), SNR 값 등의 정보를 추출하여 하나의 파일이나 체계로 정리하는 작업이 필요하다.

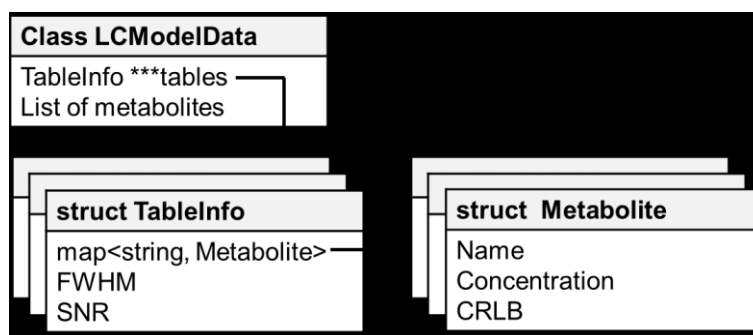
이를 위해 LCModel 분석 결과로 생성된 각 table 파일의 텍스트를 파싱하여 table이 가진 정보를 나누고, 이 정보를 재구축하여 사용할 수 있게 하였다. 파싱은 기본적으로 공백을 기준으로 수행하였으나, 공백으로 나누어지지 않는 예외 경우가 있었으므로 이러한 경우의 예외 처리까지 수행하도록 하였다.

본 프로그램에서는 LCModel 데이터를 다루기 위해 이 정보를 저장하고 있는 클래스를 사용한다. 해당 클래스는 각 MRSI 복셀별 정보를 가지고 있는 구조체의 3차원 포인터를 가지고 있다. 또한 각 MRSI 복셀별 정보를 가진 구조체는 복셀별 정보를 대사물질별 값을

보유하는 구조체와 대사물질의 이름이 매치되는 map(C++ standard template library)에 저장되도록 하였다(그림 2). 포인터에 배열의 크기를 할당할 때 DICOM에서 읽어 온 정보를 이용하도록 하였기 때문에, 입력되는 MRSI 복셀의 수나 LCModel을 이용하여 획득한 화학물질의 종류 및 순서에 무관하게 가변적으로 정보를 저장하는 구조를 가지고 있다.

한 번 파싱된 LCModel 데이터는 텍스트 형식의 파일로 자동으로 저장되도록 하여 다시 파싱할 필요가 없도록 하였고, 프로그램에서 T1 강조영상을 읽어올 때 이 파일이 존재하는 경우 자동으로 읽어오도록 하였다. 특히 대사물질의 이름과 값이 순서대로 공백을 기준으로 저장되도록 하여, 본 프로그램을 사용하지 않는 경우에도 스프레드시트 (spreadsheet) 프로그램 등으로 쉽게 접근하여 결과 데이터를 확인하고 분석할 수 있게 하였다(그림 3).

Figure 2. Data structure of parsed LCModel data in the current program



LCModel (Linear Combination Model; <http://s-provencher.com/lcmodel.shtml>) is a program widely used to fit MRSI data, as it automatically acquires concentrations of various metabolites. The current program is designed to automatically parse files with .table extensions resulting from LCModel analysis. The program includes a class (**Class LCModelData**) that contains parsed LCModel data. The class has a 3-dimensional pointer that points to a struct (**struct TableInfo**) containing voxel-wise information of FWHM and SNR. The struct also contains a map of another struct (**struct Metabolite**) containing metabolite-related information (concentration and CRLB) and metabolite name.

Abbreviations: CRLB, Cramér–Rao bound; FWHM, full width at half maximum; LCModel, Linear Combination Model; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging; SNR, signal-to-noise ratio.

Figure 3. Sample results from LCModel data parsing by the current program

A

```

1 1 1 -CrCH2 0.349 263 0.103 Ala 86.533 18 25.535 Asp 0.819 123 0.242 Cr 0 999
0 Cr+Pcr 3.389 263 1 GABA 0.481 124 0.142 GPC 0 999 0 GPC+Pch 4.034 73 1.19
GSH 1.92e-05 999 5.7e-06 Glc 0.428 140 0.126 Gln 0 999 0 Glu 8.502 130 2.509 Glu+Gln
8.502 130 2.509 Ins 1.785 457 0.527 Lac 24.956 94 7.364 Lip09 11.942 123 3.524
Lip13a 48.957 110 14.447 Lip13a+Lip13b 48.957 110 14.447 Lip13b 0 999 0 Lip20 7.535
112 2.223 MM09 46.544 35 13.735 MM09+Lip09 58.486 22 17.259 MM12 14.415 42 4.254
MM14 38.894 49 11.241 MM14+Lip13a+Lip13b+MM12 101.466 46 29.942 MM17 56.022 18 16.532
MM20 64.406 38 19.006 MM20+Lip20 71.941 29 21.229 NAA 0 999 0 NAA+NAAG 0 999 0
NAAG 0 999 0 Pch 4.034 73 1.19 Pcr 3.389 263 1 Scyllo 0.156 128 0.046 Tau
0.768 128 0.227 0.199 2
1 1 2 -CrCH2 0.61 194 0.101 Ala 107.627 21 17.736 Asp 4.347 42 0.716 Cr 0 999
0 Cr+Pcr 6.068 190 1 GABA 2.533 43 0.417 GPC 0 999 0 GPC+Pch 7.479 57 1.232
GSH 0 999 0 Glc 2.552 43 0.421 Gln 0 999 0 Glu 0 999 0 Glu+Gln 0 999 0 Ins
24.076 49 3.967 Lac 0 999 0 Lip09 32.691 93 5.387 Lip13a 130.074 69 21.434 Lip13a
+Lip13b 148.166 44 24.416 Lip13b 18.092 216 2.981 Lip20 16.855 117 2.777 MM09 67.847
45 11.18 MM09+Lip09 100.538 23 16.567 MM12 20.767 49 3.422 MM14 49.059 62 8.084
MM14+Lip13a+Lip13b+MM12 217.992 23 35.922 MM17 48.813 32 8.044 MM20 94.419 49 15.559
MM20+Lip20 111.274 39 18.336 NAA 57.297 27 9.442 NAA+NAAG 0 999 0
999 0 Pch 7.479 57 1.232 Pcr 6.068 190 1 Scyllo 0.869 42 0.143 Tau 4.327 42
0.713 0.122 2
1 1 3 -CrCH2 2.406 275 0.117 Ala 83.505 21 4.053 Asp 5.45 182 0.265 Cr 0 999
0 Cr+Pcr 20.602 57 1 GABA 4.662 126 0.226 GPC 4.493 86 0.218 GPC+Pch 4.493 86
0.218 GSH 11.725 80 0.569 Glc 5.728 102 0.278 Gln 7.824 202 0.38 Glu 0 999 0 Glu
+Gln 7.824 202 0.38 Ins 10.837 104 0.526 Lac 0 999 0 Lip09 0 999 0 Lip13a
38.481 66 1.868 Lip13a+Lip13b 38.481 66 1.868 Lip13b 0 999 0 Lip20 6.389 165
0.31 MM09 46.304 34 2.248 MM09+Lip09 46.304 34 2.248 MM12 15.246 44 0.74
MM14 25.789 95 1.252 MM14+Lip13a+Lip13b+MM12 79.516 41 3.86 MM17 60.971 19 2.959
MM20 71.214 41 3.457 MM20+Lip20 77.602 40 3.767 NAA 20.483 147 0.994 NAA+NAAG
101.37 15 4.92 NAAG 80.886 24 3.926 Pch 0 999 0 Pcr 20.602 57 1 Scyllo 1.587
125 0.077 Tau 10.436 77 0.507 0.199 3

```

B

```

1 1 1-CrCH2 0.349 263 0.103Ala 86.533 18 25.535Asp 0.819 123 0.242Cr 0 999 0Cr+Pcr 3.389 263 1GABA 0.481 124
1 1 2-CrCH2 0.61 194 0.101Ala 107.627 21 17.736Asp 4.347 42 0.716Cr 0 999 0Cr+Pcr 6.068 190 1GABA 2.533 43
1 1 3-CrCH2 2.406 275 0.117Ala 83.505 21 4.053Asp 5.45 182 0.265Cr 0 999 0Cr+Pcr 20.602 57 1GABA 4.662 126
1 1 4-CrCH2 54.715 52 0.729Ala 0 999 0Asp 52.643 55 0.701Cr 0 999 0Cr+Pcr 75.078 32 1GABA 59.749 34
1 1 5-CrCH2 2.431 190 0.096Ala 344.532 8 13.938Asp 2.599 248 0.105Cr 24.719 58 1Cr+Pcr 24.719 58 1GABA 0.42 900
1 1 6-CrCH2 5.176 150 0.294Ala 65.953 23 3.238Asp 9.057 80 0.448Cr 0 999 0Cr+Pcr 20.369 44 1GABA 0 999
1 1 7-CrCH2 1.757 48 0.1Ala 82.605 28 4.691Asp 1.57 46 0.089Cr 0 999 0Cr+Pcr 17.608 46 1GABA 0.942 46
1 1 8-CrCH2 0 999 0Ala 31.058 64 571.336Asp 0.443 96 8.147Cr 0 999 0Cr+Pcr 0.0544 999 1GABA 0.262 97
1 1 9-CrCH2 13.307 171 0.428Ala 145.704 20 4.683Asp 31.604 57 1.016Cr 0 999 0Cr+Pcr 31.11 54 1GABA 0 999
1 1 10-CrCH2 0 999 0Ala 210.778 18 8.847Asp 0.763 999 0.032Cr 0 999 0Cr+Pcr 23.825 52 1GABA 0 999
1 1 11-CrCH2 0 999 0Ala 180.812 29 2.945Asp 36.173 81 0.589Cr 61.405 44 1Cr+Pcr 61.405 44 1GABA 10.599 179
1 1 12-CrCH2 8.803 40 0.099Ala 0 999 0Asp 29.651 74 0.335Cr 46.053 269 0.52Cr+Pcr 88.479 37 1GABA 19.963 66
1 1 13-CrCH2 11.58 19 0.1Ala 0 999 0Asp 19.571 36 0.169Cr 0 999 0Cr+Pcr 116.083 17 1GABA 13.624 31
1 1 14-CrCH2 0.871 544 0.026Ala 0 999 0Asp 14.783 79 0.6Cr 24.65 604 1Cr+Pcr 24.65 72 1GABA 6.247 111
1 1 15-CrCH2 0 999 0Ala 22.622 98 32.425Asp 0.261 104 0.374Cr 0.698 162 1Cr+Pcr 0.698 162 1GABA 0.157 104
1 1 16-CrCH2 0 999 0Ala 184.858 27 0.298 201 0Cr 0 999 0Cr+Pcr 0 999 0GABA 0.178 201
1 1 17-CrCH2 0 999 0Ala 1630 36 8.054Asp 0 999 0Cr 0 999 0Cr+Pcr 202.444 30 1GABA 122.616 54
1 1 18-CrCH2 0 999 0Ala 537.417 10 8.519Asp 7.057 642 0.111Cr 0 999 0Cr+Pcr 63.086 57 1GABA 60.528 49
1 1 19-CrCH2 4.63 59 0.1Ala 587.63 34 12.673Asp 5.679 106 0.122Cr 46.367 56 1Cr+Pcr 46.367 56 1GABA 3.298 106
1 1 20-CrCH2 3.759 34 0.1Ala 0 999 0Asp 8.202 23 0.218Cr 37.581 34 1Cr+Pcr 37.581 34 1GABA 4.853 23
1 1 21-CrCH2 0.0124 999 0.0033Ala 32.611 50 8.63Asp 0.431 577 0.114Cr 3.779 63 1Cr+Pcr 3.779 63 1GABA 2.061 91
1 1 22-CrCH2 0 999 0Ala 5.14 65 0Asp 4.279 66 0Cr 0 999 0Cr+Pcr 0 999 0GABA 14.876 45
1 1 23-CrCH2 3.268 35 0.1Ala 239.359 8 7.334Asp 4.699 20 0.144Cr 0 999 0Cr+Pcr 32.639 33 1GABA 2.82 20
1 1 24-CrCH2 3.402 85 0.157Ala 100.194 13 4.637Asp 4.912 97 0.227Cr 0 999 0Cr+Pcr 21.607 32 1GABA 3.005 94
1 1 25-CrCH2 0 999 0Ala 206.391 13 7.442Asp 8.861 131 0.319Cr 27.733 48 1Cr+Pcr 27.733 48 1GABA 0 999
1 1 26-CrCH2 3.715 92 0Ala 0 999 0Asp 0.568 103 0Cr 0 999 0Cr+Pcr 0 999 0GABA 0.339 305
1 1 27-CrCH2 0 999 0Ala 0 999 0Asp 0 999 0Cr 0 999 0Cr+Pcr 0 999 0GABA 2.486 35
1 1 28-CrCH2 0.00075 999 0Ala 0.955 360 0Asp 0.956 63 0Cr 0 999 0Cr+Pcr 0 999 0GABA 0.543 67
1 1 29-CrCH2 0.00765 999 0.0019Ala 0 999 0Asp 9.469 103 2.354Cr 0 999 0Cr+Pcr 4.022 288 1GABA 8.674 69
1 1 30-CrCH2 2.324 49 0.1Ala 0 999 0Asp 10.172 59 0.438Cr 0 999 0Cr+Pcr 23.234 48 1GABA 7.625 47
1 1 31-CrCH2 0 999 0Ala 0 999 0Asp 2.301 30 0Cr 0 999 0Cr+Pcr 0 999 0GABA 1.37 30
1 1 32-CrCH2 0.358 272 0.088Ala 15.351 54 3.782Asp 1.345 332 0.331Cr 4.059 93 1Cr+Pcr 4.059 93 1GABA 0.88 319

```

LCModel (Linear Combination Model; <http://s-provencher.com/lcmodel.shtml>) is a program widely used to fit MRSI data, as it automatically acquires concentrations of various metabolites. The current program is designed to automatically parse files with .table extensions resulting from LCModel analysis. The presented images show sample results from LCModel data parsing by the current program.

A: Parsed LCModel data as a plain text file.

B: Parsed LCModel data as a spreadsheet file.

Abbreviations: LCModel, Linear Combination Model; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging.

3. Partial-volume correction을 위한 값 계산

LCModel로부터 획득한 대사물질의 농도는 arbitrary institutional unit이므로, partial-volume correction을 거치면 이를 절대 농도로 변환할 수 있다. 아래 과정에서 W_{conc} 값을 계산하게 되는데, 이를 arbitrary institutional unit에 곱해 주면 arbitrary institutional unit을 절대 농도로 변환할 수 있다.

- 1) 3개의 변수 V_{gm} , V_{wm} , V_{csf} 를 저장하는 구조체를 MRSI 복셀 수만큼 생성한다. 각 변수는 분할된 T1 강조영상으로부터 회백질, 백질 및 뇌척수액 값을 누적으로 저장하여, MRSI 복셀별로 각 조직의 부피를 계산하는 데 사용한다.
- 2) T1 강조영상화된 MRSI 슬라이스 이미지의 모든 복셀들을 검사하면서, 각 복셀의 값이 0이 아닌지 검사하여 MRSI 슬라이스에 포함되는지 확인한다. 값이 0이 넘어 슬라이스에 포함되는 경우, 해당 복셀의 좌표를 분할된 T1 강조영상에 대입하여 해당 지점에서의 회백질, 백질 및 뇌척수액 복셀 값을 획득한다.
- 3) 2)에서 획득한 값들을 해당하는 MRSI 복셀 번호와 같은 번호를 가지는 구조체 안의 V_{gm} , V_{wm} , V_{csf} 변수에 누적으로

더한다. 이 과정을 거치면 모든 MRSI 복셀들의 조직별

부피가 각 구조체의 V_{gm} , V_{wm} , V_{csf} 안에 저장된다.

- 4) DICOM에서 추출했던 스캔 파라미터를 이용하여 MRSI

복셀이 T1 강조영상에서 차지하는 복셀의 수 V 를 계산한다.

이는 MRSI 복셀 크기 및 T1 강조영상의 복셀 크기를

이용하여 계산한다.

- 5) 각 구조체별로 가지고 있는 변수인 V_{gm} , V_{wm} , V_{csf} 는 각 MRSI

복셀이 가지는 조직별 부피이므로, 이를 모두 더하면 각

MRSI 복셀이 뇌에 포함된 부피가 얼마인지 알 수 있다.

4)에서 계산한 MRSI 복셀의 실제 부피와 이 값의 비율을

계산하면, 각 MRSI 복셀이 뇌에 포함된 비율을 알 수 있고, 이

비율이 특정 비율을 넘지 못하면 뇌에 포함되지 않은 MRSI

복셀이라고 볼 수 있다. 곧 비율 P 는 아래와 같이 계산된다.

$$P = \frac{V_{gm} + V_{wm} + V_{csf}}{V}$$

- 6) 아래 식으로 partial-volume correction에 필요한 W_{conc} 값을

구한다(Provencher 2016). 아래 식에서 f_{gm} , f_{wm} , f_{csf} 는

각각 MRSI 복셀에서 회백질, 백질 및 뇌척수액 조직이

포함된 비율을 의미한다.

$$f_{gm} = \frac{V_{gm}}{V_{gm} + V_{wm} + V_{csf}}$$

$$f_{wm} = \frac{V_{wm}}{V_{gm} + V_{wm} + V_{csf}}$$

$$f_{csf} = \frac{V_{csf}}{V_{gm} + V_{wm} + V_{csf}}$$

$$W_{conc} = \frac{43300f_{gm} + 35880f_{wm} + 55556f_{csf}}{1 - f_{csf}}$$

- 7) 획득한 W_{conc} 값을 각 arbitrary institutional unit에 곱하여
절대 농도값을 획득한다.

4. 관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들 찾기 및 평균 농도 계산

관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들을 찾고 평균 농도를 계산하기 위해, 마스크 이미지(mask image)를 사용하여 관심영역에 포함되는 MRSI 복셀들을 찾을 수 있도록 하였고, 찾은 복셀들에 대해 대사물질의 평균 농도를 계산할 수 있도록 하였다. 본 프로그램에서는 관심영역 마스크 이미지와 80% 이상 중첩되는 MRSI 복셀들을 해당 관심영역에 포함되는 것으로 보았다(Tiberio et al. 2006).

찾은 MRSI 복셀들에 대해서는 QC를 수행하도록 하였다. MRSI 데이터는 일반적인 MRI 영상과는 달리 스펙트럼 형태이므로 육안으로 artifact를 확인하기 어렵고, 확인하더라도 모호할 수밖에 없다는 특징이 있다(Kreis 2004). 이러한 MRSI 데이터의 특성상 QC를 수행하여 데이터의 최소 품질을 보장해야 하며, 본 프로그램에서는 MRSI 데이터에서 QC의 기준으로 주로 사용되는 CRLB, FWHM, SNR 값을 기준으로 품질이 떨어지는 MRSI 복셀들을 배제하여 선택할 수 있도록 하였다. 또한 너무 높은 이상치(outlier) 값이 평균 계산에 포함되는 것을 방지하기 위해, 허용되는 최대 대사물질 값도 입력하여 그 이상의 값은 이상치로 간주하도록 하는 기능도 포함하였다.

대사물질들 값의 평균을 구하는 과정에서, 이상치가 포함되는 것을 막기 위한 방법으로 사분범위 (interquartile range, IQR)를 사용하였다. 제1사분위수에 1.5를 곱한 값보다 작은 값, 제3사분위수에 1.5를 곱한 값보다 큰 값을 이상치로 간주하여 평균 계산에서 제외하였다(Upton et al. 1996).

특정 마스크 이미지를 사용하지 않는 경우에는, partial-volume correction을 수행할 때 사용한 회백질, 백질 및 뇌척수액으로 분할된 T1 강조영상을 모두 합쳐 뇌 전체 영역에 대한 마스크 이미지로 사용할 수 있도록 하였다.

본 과정은 아래와 같이 진행된다.

1) 관심영역 마스크 이미지와 겹치는 MRSI 복셀들을 찾는다.

2) QC 기준을 입력한다. CRLB와 FWHM은 필수적으로

입력하도록 하고, SNR 및 대사물질 농도값은 선택적으로

입력한다. 또한 partial-volume correction을 수행할지

여부도 선택 가능하도록 구현하였다(그림 4). 본 과정에서 한

번 사용한 QC 기준값들은 자동으로 저장되어, 프로그램을

재시작할 때 자동으로 불러올 수 있도록 하였다.

3) IQR을 이용하여, 찾은 MRSI 복셀들 중에서 이상치를

제거한다.

4) 선택된 MRSI 복셀들 중 이상치를 제거하고 남은

복셀들로부터 농도값의 평균을 구한다. 이 과정에서 평균을

구할 때 획득되는 표준편차 및 평균을 계산할 때 사용된

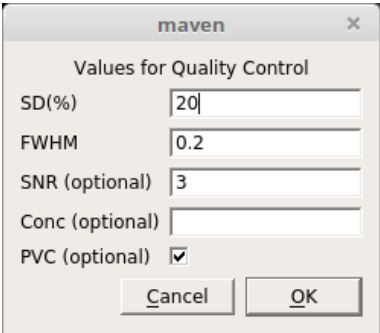
복셀들의 수를 함께 구하여 출력되도록 하여 획득한 평균값이

너무 큰 표준편차를 가지거나, 평균값을 계산할 때 사용된


MRSI 복셀의 수가 너무 적은 경우를 확인할 수 있게 하였다.

Figure 4. Input windows for quality control of MRSI metabolite data

A



B



<input type="checkbox"/> -CrCH2	<input type="checkbox"/> Ala
<input type="checkbox"/> Asp	<input checked="" type="checkbox"/> Cr
<input checked="" type="checkbox"/> Cr+PCr	<input type="checkbox"/> GABA
<input type="checkbox"/> GPC	<input type="checkbox"/> GPC+PCh
<input type="checkbox"/> GSH	<input type="checkbox"/> Glc
<input type="checkbox"/> Gln	<input checked="" type="checkbox"/> Glu
<input checked="" type="checkbox"/> Glu+Gln	<input type="checkbox"/> Ins
<input checked="" type="checkbox"/> Lac	<input type="checkbox"/> Lip09
<input type="checkbox"/> Lip13a	<input type="checkbox"/> Lip13a+Lip13b
<input type="checkbox"/> Lip13b	<input type="checkbox"/> Lip20
<input type="checkbox"/> MM09	<input type="checkbox"/> MM09+Lip09
<input type="checkbox"/> MM12	<input type="checkbox"/> MM14
<input type="checkbox"/> MM14+Lip13a+Lip13b	<input type="checkbox"/> MM17
<input type="checkbox"/> MM20	<input type="checkbox"/> MM20+Lip20
<input checked="" type="checkbox"/> NAA	<input type="checkbox"/> NAA+NAAG
<input type="checkbox"/> NAAG	<input type="checkbox"/> PCh
<input type="checkbox"/> PCr	<input type="checkbox"/> Scyllo
<input type="checkbox"/> Tau	

A: Textboxes for quality control criteria inputs.

B: Checkboxes for metabolite selection.

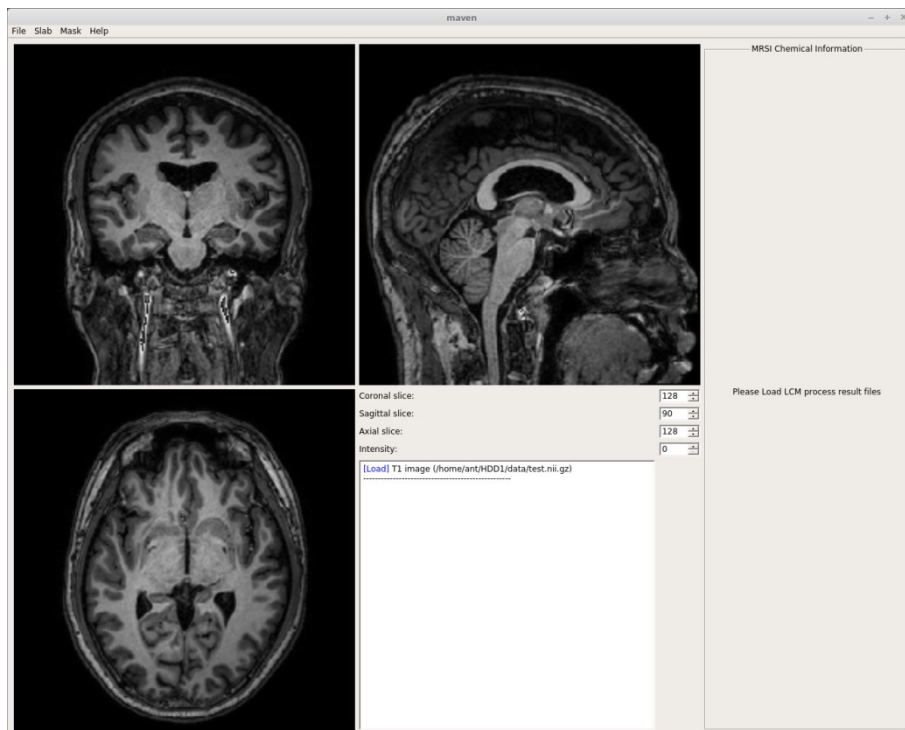
Abbreviations: Conc, concentration; FWHM, full width at half maximum; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging; PVC, partial-volume correction; SD, standard deviation; SNR, signal-to-noise ratio.

5. 뇌영상 시각화

본 프로그램에서 제공하는 다양한 분석 기능들이 올바르게 작동하는지 쉽게 확인할 수 있도록, T1 강조영상 및 MRSI 슬랩 이미지의 시각화 기능을 구현하였다(그림 5, 6). 편의를 위해 각 분석 단계를 수행할 때마다 생성되는 뇌영상 이미지를 자동으로 불러와 출력하도록 하였다.

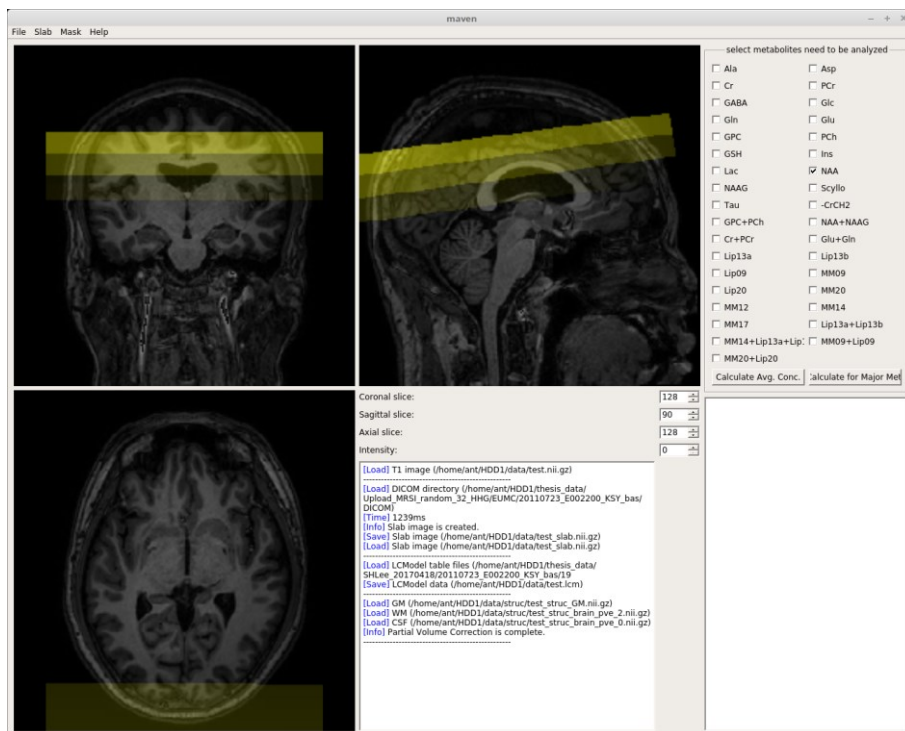
시각화된 뇌영상 이미지는 axial, coronal, sagittal 방향에서 동시에 볼 수 있도록 하였고 각 방향별로 원하는 슬라이스를 선택해서 볼 수 있게 하였다. 또한 파일 불러오기 및 저장, 프로그램에서 처리한 내용, 분석 결과 등이 출력되는 창을 포함하여 모든 과정을 쉽게 파악할 수 있도록 하였다. 이 창을 이용하면 저장한 파일 이름 등이 모두 출력되기 때문에 진행 중인 분석에 잘못된 부분이 없는지 쉽게 파악할 수 있다.

Figure 5. Visualization of T1-weighted image



The main program window with visualization of a T1-weighted image.

Figure 6. Visualization of T1-weighted image with MRSI slab image



The main program window with visualization of a T1-weighted image with an MRSI slab image. Strips in graded yellow indicate the placement of the MRSI slab.

Abbreviations: MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging.

프로그램 검증

1. 분석용 뇌 자기공명영상 데이터 수집

본 프로그램이 올바르게 작동하는지 검증하기 위해 연구 참여에 서면으로 동의한 성인 30명의 뇌 자기공명영상 데이터를 사용하였다.

현재 또는 과거에 제 1축 (Axis I) 정신 질환 진단을 받은 사람은 정신질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV, DSM-IV)에 기반한 구조화된 임상 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID) (First et al. 1996)을 통해 연구 대상자에서 제외되었다. 또한 고혈압이나 당뇨 등 신체적 질환이 있거나 금속 삽입 수술 등 뇌 자기공명영상 촬영을 하기에 부적합한 사람은 제외되었다.

분석에 사용된 연구대상자의 평균 나이는 만 28.02세로, 표준편차는 9.39였으며 범위는 20.39세부터 58.1세까지였다. 30명의 연구대상자 중 남성은 16명, 여성은 14명이었다.

2. 뇌 자기공명영상 데이터 획득 및 전처리

뇌 자기공명영상 데이터는 Philips Achieva 3.0 Tesla MRI 스캐너 (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) 에서 32 채널 헤드 코일 (32 channel head coil) 을 이용하여 획득하였다. 분석에는 3차원 T1 강조영상과 MRSI 데이터가 이용되었다.

3차원 T1 강조영상은 다음과 같은 스캔 파라미터를 이용하여 획득하였다: shortest repetition time (TR) = 7.4 ms; shortest echo time (TE) = 3.4 ms; flip angle (FA) = 8°; field of view (FOV) = 220 mm × 220 mm × 180 mm; voxel size = 0.86 mm × 0.86 mm × 1.00 mm. T1 강조영상은 DICOM 파일 형식으로 획득하였으며, 다음과 같은 전처리 과정을 거쳤다.

- 1) MRICron (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>) 에서 제공하는 dcm2nii 도구를 이용하여 DICOM 파일로 저장된 T1 강조영상을 NIfTI 이미지 파일로 변환한다.
- 2) FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) 에서 제공하는 fslreorient2std 도구를 이용하여, NIfTI 형태의 T1 강조영상을 표준 MNI 템플릿 이미지 (standard MNI

template image)와 같은 방향을 가지도록 회전시킨다.

3) FSL-VBM(<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>)

FSLVBM)을 이용하여 뇌가 아닌 조직을 제거하고, 뇌를 회백질, 백질 및 뇌척수액으로 분할한다. 이 때 뇌가 아닌 조직을 제거하는 BET(Brain Extraction Tool) 도구의 정확도를 높이기 위해, fractional intensity 값을 0.15로 설정하고 목 부분의 조직이 포함되지 않게 하기 위한 -N 옵션과 BET를 여러 번 수행하여 정확도를 높이는 -R 옵션을 포함시켜 수행한다. BET가 수행된 이후에 생성된 결과물을 정리해서 보여 주는 기능을 이용하여 BET 결과물의 품질을 육안으로 검토하였다.

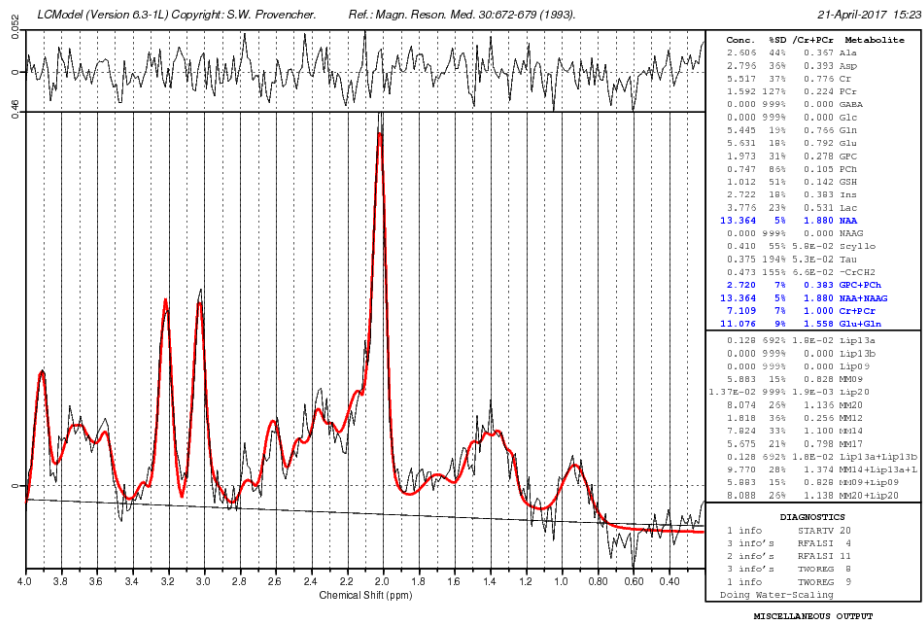
MRSI 데이터는 SECSI(spectroscopically-encoded chemical shift imaging)를 이용하여 획득하였고 다음과 같은 스캔 파라미터를 이용하여 획득하였다: TR = 2000 ms; TE = 19 ms; acquisition matrix = 32×32 ; voxel size = 6.875 mm \times 6.875 mm \times 15.0 mm; water suppression = MOIST; point resolved spectroscopy sequence (PRESS).

MRSI 데이터는 DICOM 파일 및 Philips SDAT/SPAR 파일 형식으로 획득하였다. Philips SDAT/SPAR 파일에 포함된 MR

스펙트럼은 LCModel version 6.3-1L을 이용하여 공식 설명서에 설명된 방법(Provencher 2016)으로 fitting되었고, 각 MRSI 복셀에 대해 크레아틴과 포스포크레아틴, 글리세로포스포콜린과 포스포콜린, 글루타민산염과 글루타민, 미오이노시톨, N-아세틸아스팔테이트를 포함한 35종의 대사물질에 대한 fitting 결과값을 획득하였다(그림 7).

LCModel을 이용한 fitting에는 Philips Achieva 3.0 Tesla MRI 스캐너 및 스캔 파라미터에 적합한 basis set을 이용하였고, 더 정확한 농도값 획득을 위해 water suppression 기능을 적용하였다.

Figure 7. LCModel-fitted spectral output from an MRSI voxel



An example of LCModel-fitted spectral output in a healthy participant.

Abbreviations: LCModel, Linear Combination Model; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging.

3. 검증 및 전처리 방법

관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들 찾기, 뇌 전체의 평균 대사물질 농도 획득하기 기능을 검증하고, T1 강조영상화된 MRSI 데이터를 복셀기반 형태분석법에 적용 가능한지 여부를 확인하기 위해 아래와 같은 방법 및 전처리를 이용하였다.

(1) 관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들 찾기

관심영역 마스크 이미지를 이용하여 뇌 내 특정 영역에 위치한 MRSI 복셀들을 찾는 기능을 확인하기 위해, 뇌의 특정 영역에 위치하는 구형 (spherical) 마스크 이미지를 만들어 검증하였다. 구형 마스크 이미지는 FSL에서 제공하는 fslmaths 프로그램으로 지름 20 mm를 가지도록 생성하였으며, 이 마스크 이미지를 이용하여 사람이 직접 MRSI 복셀들을 찾은 결과와 프로그램을 사용할 때의 결과에 차이가 있는지 검증하는 방법을 사용하였다.

(2) 뇌 전체의 평균 대사물질 농도 획득하기

정상군 30명으로부터 획득한 T1 강조영상 및 MRSI 데이터로부터, MRSI 슬라이스에 포함되는 뇌 전체 영역에 대한 뇌내 평균

대사물질 농도를 획득하고, 획득한 대사물질 농도가 기존 문헌에 보고된 뇌내 대사물질 농도와 비교하여 유사한지 확인한다. 이를 통해 프로그램을 이용하여 획득한 대사물질이 올바른 값인지 확인할 수 있는데, 구체적으로는 뇌 전체 영역을 올바르게 선택하였는지, 대사물질 농도값이 각 MRSI 복셀들에 올바르게 들어갔는지, QC가 올바르게 되었는지, 평균을 계산하는 기능이 잘 작동하였는지 여부를 알 수 있다. 본 검증에는 크레아틴 및 포스포크레아틴 (phosphocreatine), 글리세로포스포콜린 (glycerophosphocholine) 및 포스포콜린(phosphocholine), 글루타민산염 및 글루타민, 미오이노시톨, N-아세틸아스팔테이트에 대한 농도값을 획득하였다.

평균을 계산할 때 사용한 QC 기준은 다양한 선행 연구(Srinivasan et al. 2004, Langer et al. 2007, Corrigan et al. 2010, O'Neill et al. 2011, Wijnen et al. 2012, Tafazoli et al. 2013)를 참고하여 설정하였다(표 2). 본 분석에서는 FWHM 0.1 이하, SNR 3 이상이면서 각 대사물질별로는 CRLB가 20 이하인 값만을 사용하였다. 또한 partial-volume correction을 통해 절대 농도값을 계산하여 이용하였다.

Table 2. Quality control criteria used in previous MRSI studies

Author	Year	CRLB (%)	FWHM	SNR
Srinivasan et al.	2004	≤ 20	≤ 0.07	≥ 4
Langer et al.	2007	≤ 20	< 0.08	≥ 1
Corrigan et al.	2010	< 20	≤ 0.1	-
O'Neill et al.	2011	< 20	≤ 0.1	≥ 3
Wijnen et al.	2012	< 20	-	> 10
Tafazoli et al.	2013	≤ 20	≤ 0.1	≥ 3

Abbreviations: CRLB, Cramér–Rao bound; FWHM, full width at half maximum; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging; SNR, signal-to-noise ratio.

(3) 복셀단위 통계분석을 위한 영상처리

T1 강조영상화시킨 MRSI 데이터를 이용하여 복셀기반 분석 방법을 적용할 수 있는지 확인하기 위해 아래와 같은 과정으로 영상처리를 수행하였다. MRSI 데이터를 획득할 때 사용하였던 T1 이미지를 이용하여, T1 강조영상화된 MRSI 데이터를 표준 MNI 템플릿 이미지에 비선형 정합을 시키는 과정이다.

- 1) FSL FLIRT (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT>)

를 사용하여 T1 강조영상을 복셀 크기가 $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ 인 표준 MNI 템플릿 이미지에 선형 정합(linear registration)시키는 4×4 affine matrix를 획득한다.

- 2) FSL FNIRT (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FNIRT>)

를 사용하여 T1 강조영상을 표준 MNI 템플릿 이미지에 비선형 정합시키는 4D NIfTI 파일을 생성한다. 이 파일은 spline coefficients와 1)에서 획득한 affine transform matrix를 포함하고 있다. 이 과정에서 FNIRT에서 기본적으로 제공되는 T1_2_MNI152_2mm 파라미터 설정을 사용하였다.

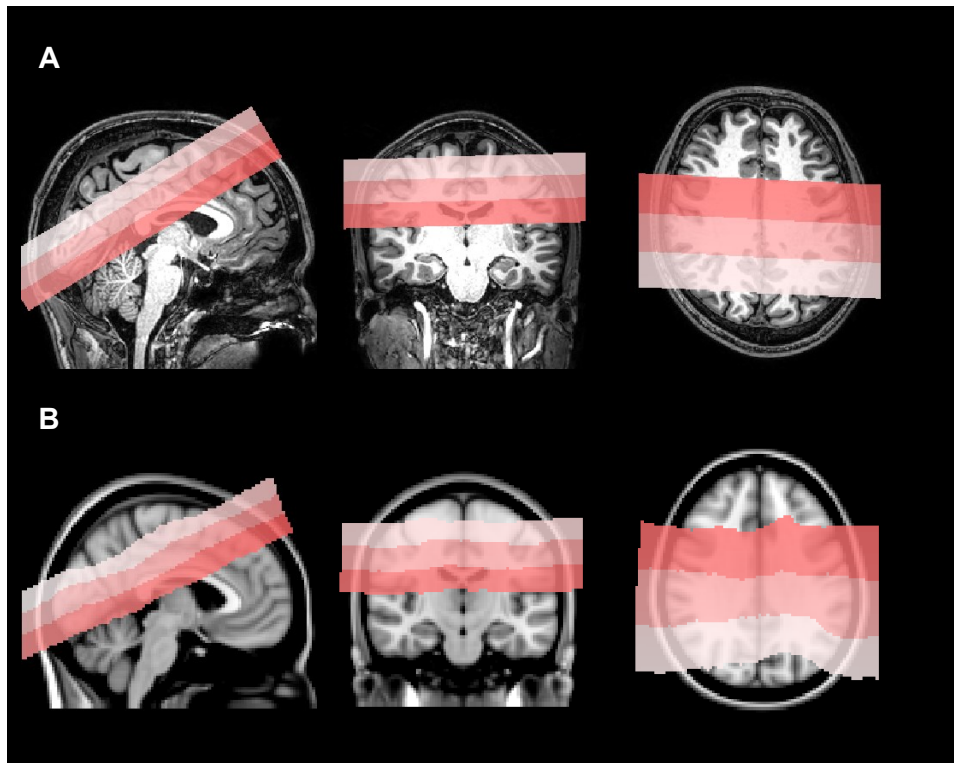
- 3) FSL applywarp를 사용하여, 2)에서 생성된 4D NIfTI

파일을 T1 강조영상화된 MRSI 슬라이스 이미지에 적용시켜

비선형 정합된 MRSI 슬라이 이미지를 생성한다. 이 때 슬라이 본래의 값이 변형되거나 손실되는 것을 막기 위해 최근접 보간법(nearest-neighbor interpolation)을 사용한다.

- 4) 비선형 정합된 MRSI 슬라이 이미지를 표준 MNI 템플릿 이미지에 overlay하여 위치와 형태 등을 확인한다(그림 8).

Figure 8. Original and non-linearly registered MRSI slab images



Strips in graded red indicate the placement of the MRSI slab.

A: Original MRSI slab images placed on a standard MNI template.

B: Non-linearly registered MRSI slab images placed on a standard MNI template.

Left: Sagittal view, Middle: Coronal view, Right: Axial view.

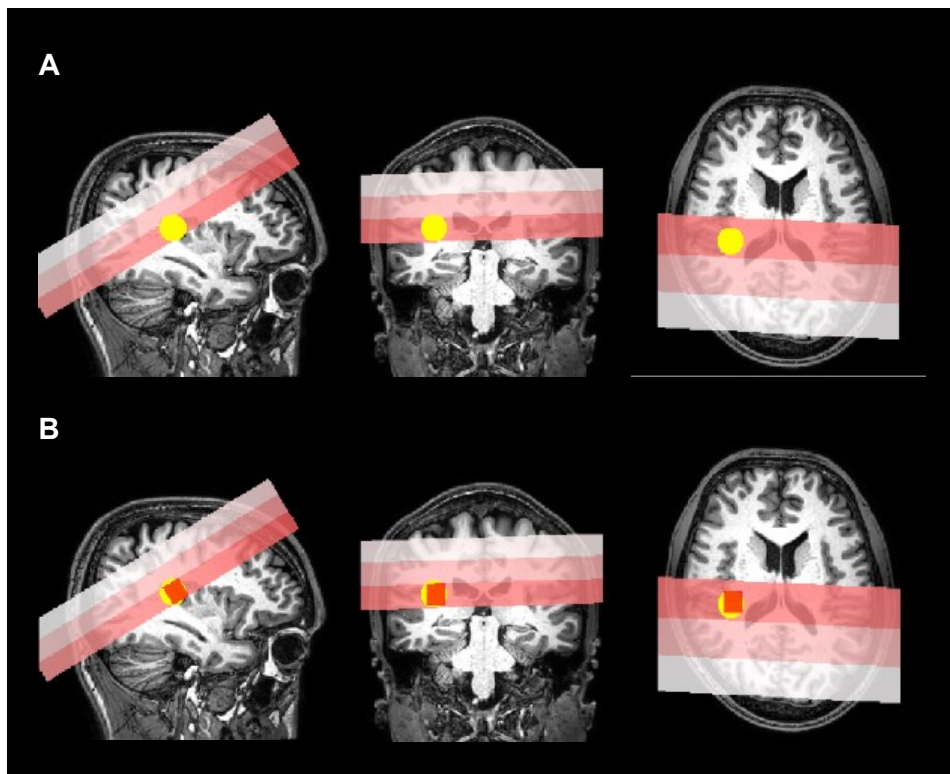
Abbreviations: MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging.

결과

1. 관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들 찾기

관심영역 마스크 이미지를 이용하여 MRSI 복셀을 찾는 기능을 검증하기 위해, 생성한 구형 마스크 이미지를 이용하여 관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들을 찾았다. 관심영역으로 사용한 마스크 이미지와, 이를 이용하여 찾은 MRSI 복셀들을 T1 강조영상에 overlay하여 결과를 확인하였다(그림 9).

Figure 9. ROI mask and MRSI slab images overlaid on T1-weighted images



Strips in graded red indicate the placement of the MRSI slab.

A: ROI mask image (yellow) on MRSI slab image.

B: Selected MRSI voxels (red) on ROI mask image.

Left: Sagittal view, Middle: Coronal view, Right: Axial view.

Abbreviations: ROI, region-of-interest; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging.

2. 뇌 전체의 평균 대사물질 농도 획득하기

본 프로그램을 이용하여 정상군 30명에 대해 뇌 영역에 포함된 MRSI 복셀 수의 평균 및 표준편차, 뇌 영역에 포함된 MRSI 복셀들로부터 획득한 대사물질들에 대한 평균 농도값, 표준편차, 최소값 및 최대값을 획득하였다(표 3).

크레아틴과 포스포크레아틴의 평균 농도는 9.49 mM(표준편차 0.84)이었고 농도 계산에는 평균 355.37개의 MRSI 복셀들이 사용되었다. 글리세로포스포콜린과 포스포콜린의 평균 농도는 3.02 mM(표준편차 0.38)이었고 농도 계산에는 평균 345.30개의 MRSI 복셀들이 사용되었다. 글루타민산염과 글루타민의 평균 농도는 15.57 mM(표준편차 1.78)이었고 농도 계산에는 평균 294.67개의 MRSI 복셀들이 사용되었다. 미오이노시톨의 평균 농도는 5.33 mM(표준편차 0.71)이었고 농도 계산에는 평균 226.80개의 MRSI 복셀들이 사용되었다. N-아세틸아스팔테이트의 평균 농도는 15.65 mM(표준편차 1.22)이었고 농도 계산에는 평균 354.20개의 MRSI 복셀들이 사용되었다.

Table 3. Summary of metabolite concentrations from the current study

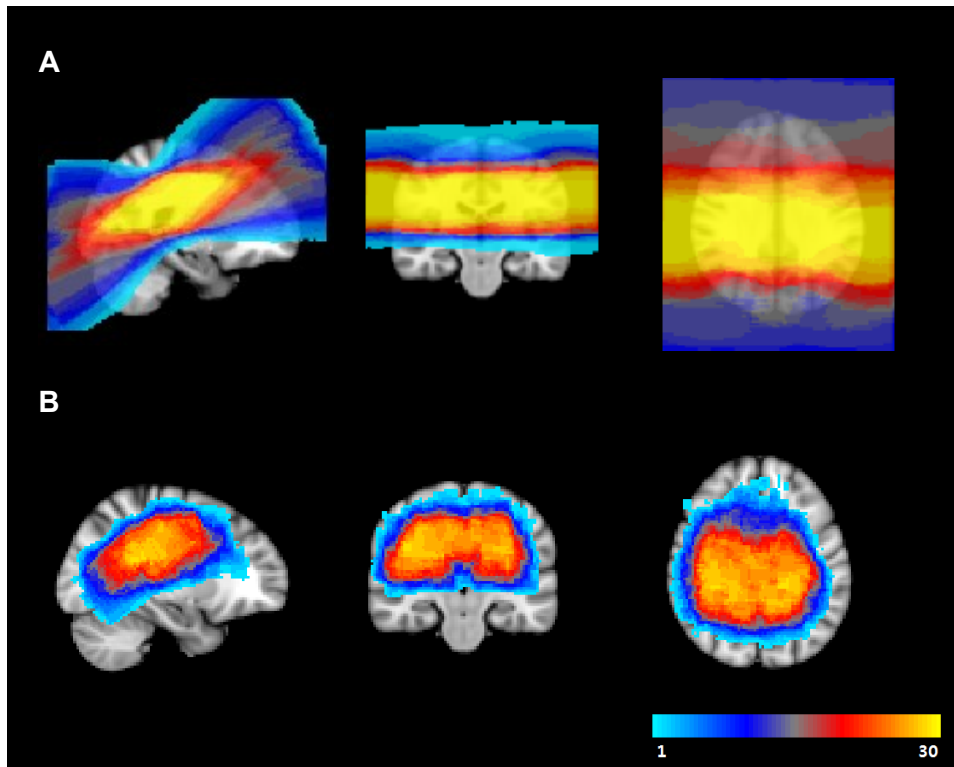
Metabolites	MRSI Voxels	Concentrations (mM)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	Min	Max
tCr	355.37 (70.80)	9.49 (0.84)	8.28	11.27
tCho	345.30 (67.60)	3.02 (0.38)	2.48	4.01
Glx	294.67 (68.29)	15.57 (1.78)	13.48	21.90
Ins	226.80 (70.97)	5.33 (0.71)	4.19	7.60
NAA	354.20 (72.11)	15.65 (1.22)	13.37	18.07

Abbreviations: Glx, glutamate and glutamine; Ins, myo-inositol; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging; NAA, N-acetylaspartate; SD, standard deviation; tCho, glycerophosphocholine and phosphocholine; tCr, creatine and phosphocreatine.

3. 복셀 단위의 통계분석을 위한 영상처리

표준 MNI 템플릿 이미지에 비선형 정합시킨 MRSI 슬라이스 이미지들을 확률 지도 (probability map) 형태로 나타내어, 복셀기반 형태분석법이 적용 가능한 형태로 MRSI 슬라이스가 분포하는지 확인하였다. 이를 위해 (1) 처음 MRSI 데이터를 획득할 때 사용한 MRSI 슬라이스 전체, (2) 대사물질 N-아세틸아스팔테이트에 대해 QC를 수행하여 기준을 통과한 MRSI 복셀들에 대한 확률 지도를 생성하였다(그림 10).

Figure 10. Probability maps of MRSI slabs



A: A probability map of MRSI slabs.

B: A probability map of quality-controlled MRSI voxels of N-acetylaspartate.
Left: Sagittal view, Middle: Coronal view, Right: Axial view.

Abbreviations: MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging.

고찰

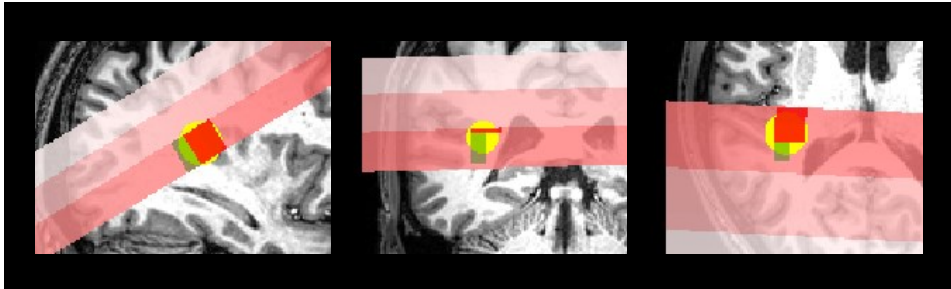
1. 프로그램 검증 결과에 대한 고찰

본 프로그램의 기능인 관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들 찾기 및 뇌 전체의 평균 대사물질 농도 획득하기 기능에 대한 검증을 수행하고, T1 강조영상화시킨 MRSI 데이터를 이용한 복셀 단위의 통계분석을 위한 영상처리 검증을 수행한 결과를 분석하였다.

(1) 관심영역에 해당하는 MRSI 복셀들 찾기

관심영역 마스크 이미지를 이용하여 해당 관심영역에 포함되는 MRSI 복셀을 찾는 기능을 사용해 본 결과, 프로그램을 이용해서 자동으로 찾은 결과와 사람이 수동으로 찾는 방식을 비교한 결과 차이가 없는 것으로 나타났다. 하지만 수동으로 찾는 경우, 그림 11과 같이 특정 MRSI 복셀이 관심영역에 충분히 포함되는지 판단하기 어려운 경우가 존재하였다. 그러한 경우 다양한 시점에서 슬라이스를 여러 번 이동하며 포함 여부를 판단해야 하였고, 이러한 과정에 많은 시간이 소요되었다.

Figure 11. Examples of ambiguous MRSI voxels



Green-colored voxels indicate ambiguous MRSI voxels that cannot be easily classified into brain or non-brain region. Strips in graded red indicate the placement of the MRSI slab.

Abbreviations: MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging.

본 검증에서는 포함 비율을 80%로 설정하였기에 판단하기가 용이한 편이었으나, 비율을 그보다 낮게 설정하는 경우에는 MRSI 복셀의 포함 여부를 쉽게 판단하기 어려운 경우가 더 빈번하게 발생할 것으로 생각된다. 또한 마스크 이미지의 형태가 둥글지 않고 긴 형태이거나 아치 형태 등 복잡한 이미지인 경우에는 사람이 육안으로 판단하기 더 어려울 수 있으며, 이러한 경우 본 프로그램이 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

반면 겹치는 비율이 기준에 약간 못 미치는 경우, 예를 들어 본 검증에서 사용한 80% 기준에 약간 못 미치는 79%가 포함되는 MRSI 복셀이 존재하는 경우에는 임상적으로 충분히 의미가 있음에도 불구하고 선택되지 못하는 문제가 발생할 수 있다. 이러한 경우를

방지하기 위해 80%가 포함되는 복셀을 찾을 때 75%가 포함되는 복셀도 찾아서 함께 보거나, 전문가가 육안으로 선택된 MRSI 복셀을 확인하는 등 최종적으로는 사람이 검토 및 판단을 수행하는 것이 가장 정확할 것이라고 생각된다. 또한 이러한 문제를 방지하기 위해 포함되는 비율을 실시간으로 조정하면서 겹치는 복셀을 찾는 기능, 여러 가지 비율을 동시에 확인할 수 있는 기능 등을 프로그램에 추가할 수 있을 것이다.

(2) 뇌 전체의 평균 대사물질 농도 획득하기

30명의 연구참여자로부터 획득한 평균 대사물질 농도값을 기존의 연구와 비교하기 위해, 다양한 선행 연구로부터 대사물질 농도값에 대한 정보를 획득하여 표 4와 같이 정리하였다(Bartha et al. 1997, Hennig et al. 1992, Lim et al. 1998, Geurts et al. 2004, Kapeller et al. 2001, Bustillo et al. 2001, Schubert et al. 2002, Sigmundsson et al. 2003, Tunc-Skarka et al. 2009, Gussew et al. 2011).

선행 연구를 살펴보면 뇌 내 다양한 부위로부터 획득한 각 대사물질별 절대 농도를 알 수 있는데, 각각의 범위를 살펴보면 크레아틴과 포스포크레아틴이 4.4–8.1 mM, 글리세로포스포콜린과 포스포콜린이 1.86–2.7 mM, 글루타민산염과 글루타민이 7.6–17.1 mM, 미오이노시톨이 3.4–7.8 mM, N-아세틸아스팔테이트가 8.2–13.9 mM 이었다. 이를 본 논문의 분석 결과와 비교한 결과, 기존 연구에서 말하는 농도와 크게 다르지 않았다. 글루타민산염과 글루타민, 미오이노시톨의 경우 기존 연구의 범위 내에 들어가는 평균 농도값이 나왔고, 나머지 대사물질들은 그보다 높은 값이 나온 것을 확인할 수 있었다(표 5).

Table 4. Metabolite concentrations from previous literature

Metabolites	Author	Concentration, mean (SD)	Region
tCr	Jeroen et al.	5.4 (0.4)	Cortex
	Jeroen et al.	5.3 (0.9)	Hippocampus
	Jeroen et al.	6.0 (0.4)	Thalamus
	Kapeller et al.	5.9 (0.8)	Cortical GM
	Kapeller et al.	4.4 (0.3)	WM
	Schubert et al.	8.1 (0.81)	WM
	Hennig et al.	5.3 (2.5)	Parietal
	Hennig et al.	5.8 (2.4)	Occipital
	Hennig et al.	5.6 (1.8)	Frontal
	Hennig et al.	8.1 (3.3)	Cerebellum
	Tunc-Skarka et al.	6.17 (0.69)	Frontal WM
tCho	Schubert et al.	1.89 (0.34)	WM
	Tunc-Skarka et al.	1.86 (0.24)	Frontal WM
	Gussew et al.	2.1 (0.3)	Left anterior insula
	Gussew et al.	2.7 (0.4)	ACC
	Gussew et al.	2.0 (0.3)	Left thalamus
Glx	Kapeller et al.	11.4 (1.3)	Cortical GM
	Kapeller et al.	7.6 (0.6)	WM
	Gussew et al.	15.0 (2.0)	Left anterior insula
	Gussew et al.	17.1 (1.0)	ACC

Metabolites	Author	Concentration, mean (SD)	Region
Ins	Kapeller et al.	4.5 (0.6)	Cortical GM
	Kapeller et al.	3.5 (0.4)	WM
	Jeroen et al.	3.7 (0.4)	Cortex
	Jeroen et al.	4.5 (0.7)	Hippocampus
	Jeroen et al.	3.4 (0.6)	Thalamus
	Gussew et al.	6.0 (0.6)	Left anterior insula
	Gussew et al.	7.8 (1.0)	ACC
	Gussew et al.	4.3 (1.1)	Left thalamus
NAA	Schubert et al.	12.8 (1.4)	WM
	Hennig et al.	8.2 (2.2)	Parietal
	Hennig et al.	10.4 (2.7)	Occipital
	Hennig et al.	8.4 (1.6)	Frontal
	Hennig et al.	8.7 (2.1)	Cerebellum
	Bartha et al.	13.7 (1.3)	Medial PFC
	Lim et al.	10.27 (1.22)	Frontal GM
	Lim et al.	8.8 (0.58)	Frontal WM
	Sigmundsson et al.	13.9 (1.7)	Left dorsolateral PFC
	Bustillo et al.	12.6 (1.6)	Frontal WM
	Gussew et al.	10.7 (0.5)	Left anterior insula
	Gussew et al.	10.3 (1.0)	ACC
	Gussew et al.	10.0 (0.9)	Left thalamus

All concentrations are presented in millimole (mM).

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; Glx, glutamate and glutamine; GM, grey matter; Ins, myo-inositol; NAA, N-acetylaspartate; PFC, prefrontal cortex; SD, standard deviation; tCho, glycerophosphocholine and phosphocholine; tCr, creatine and phosphocreatine; WM, white matter.

Table 5. Comparison with previous literature on metabolite concentrations

Metabolites	Concentrations from the current study, mean (SD)	Concentrations from previous literature, range
tCr	9.49 (0.84)	4.4-8.1
tCho	3.02 (0.38)	1.86-2.7
Glx	15.57 (1.78)	7.6-17.1
Ins	5.33 (0.71)	3.4-7.8
NAA	15.65 (1.22)	8.2-13.9

All concentrations are presented in millimole (mM).

Abbreviations: Glx, glutamate and glutamine; Ins, myo-inositol; NAA, N-acetylaspartate; SD, standard deviation; tCho, glycerophosphocholine and phosphocholine; tCr, creatine and phosphocreatine.

단, 본 프로그램으로 획득한 값을 기존 연구와 단순히 비교하기에는 몇 가지 어려운 점이 있다. 우선 본 프로그램을 이용하여 평균 농도값을 획득할 때에는 백질, 회백질 및 뇌실(ventricle)을 구분하여 계산하지 않았지만 기존 연구는 뇌 내 구조물별, 혹은 백질과 회백질을 분리하여 값을 획득하였기 때문에 값에 차이가 있을 수 있다. 특히 평균을 계산할 때 뇌실 부분에 해당하는 MRSI 복셀들을 따로 제거하는 과정을 거치지 않았기 때문에, 뇌실에 해당하는 MRSI 복셀이 QC에서 걸러지지 않고 평균 계산에 포함되었다면 최종적으로 획득하는 값에 영향을 주었을 것이다.

대뇌와 소뇌의 구분 없이 평균을 계산한 점도 값에 영향을 주었을 것으로 생각된다. 특정 대사물질은 소뇌에서 더 높은 농도를 가지기 때문에 (Hennig et al. 1992), 소뇌를 제외하고 대뇌에 해당하는 영역에 대해서만 평균값을 계산하였다면 기존 연구와 값이 더 가까워졌을 수 있다.

기존 연구와 단순히 비교하기 어려운 또 다른 이유로는 MRS와 MRSI 데이터의 특성 차이를 생각해 볼 수 있다. 기존 연구에서는 절대 농도값을 획득하기 위해 주로 MRS를 이용하였는데, MRSI 데이터는 MRS 데이터에 비해 신호 대 잡음비가 상대적으로 떨어지기에 값이 부정확할 수 있다 (Dong et al. 2012). 또한 촬영에 소요되는 시간도 MRS에 비해 MRSI가 더 긴데, 촬영 시간이 길어질수록 촬영 중인 피험자의 head motion 등이 발생할 확률이 높아지므로 MRSI로 획득한 값의 정확도가 상대적으로 떨어질 것으로 생각할 수 있다.

MR 촬영 방법에 의한 영향으로 값에 차이가 발생하였을 수도 있다. 본 분석에서 사용한 MRSI 데이터는 공통적으로 T1 강조영상을 촬영한 후 echo-planar imaging (EPI) 시퀀스(sequence)를 이용한 영상을 촬영한 후에 획득되었다는 특징이 있는데, MR 촬영 방법 중에서도 EPI 시퀀스와 같이 빠르게 gradient field가 전환되는 촬영 방법을 이용하게 되면 MR 기기의 온도가 일시적으로 높아지게

된다(Foerster et al. 2005, Vannesjo et al. 2013). MRS 데이터의 품질은 주변 환경의 온도에 민감할 수 있다고 알려져 있기 때문에(Di Costanzo et al. 2003, Wright et al. 2000), 앞서 촬영한 EPI 영상에 의해 높아진 MR 기기의 온도가 본 분석에서 획득한 값에 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한 본 분석에서는 MRSI 촬영에 PRESS 시퀀스를 사용하였으나 기존 연구에서는 주로 STimulated Echo Acquisition Mode(STEAM)가 사용되었기 때문에, MR 촬영 방법의 차이도 값에 영향을 주었을 수 있다.

또한 QC를 수행할 때 QC의 기준이 되는 FWHM 값을 낮추고, SNR 값을 높이는 등 기준을 더 엄격하게 적용하면, 값이 더 정확해질 수도 있을 것으로 생각된다. 단 QC 기준을 높이게 되면 평균을 계산할 때 사용되는 MRSI 복셀의 수가 줄어들게 되므로, 몇 개의 MRSI 복셀이 평균값 계산에 이용되는지 확인하면서 QC 기준을 조정하여야 한다.

본 분석에서는 partial-volume correction을 이용하여 절대 농도값을 획득하였는데, partial-volume correction을 수행하는 방법은 본 분석에서 사용한 방법 외에도 다양한 방법이 있다. 각 연구별로 partial-volume correction을 수행하는 방법이 다르기 때문에, 최종적으로 계산한 절대 농도값에도 차이가 발생할 수

있다(Gasparovic et al. 2006).

그 외 연구참여자의 성별, 나이, 인종 등 인구학적 특성, MR 기기의 종류 및 특성, fitting 과정 및 방법의 차이 등 다양한 요소가 값에 영향을 주었을 수 있다.

(3) 복셀 단위의 통계분석을 위한 영상처리

MRSI 데이터의 분석에 복셀기반 형태분석법을 적용하기 위해 비선형 정합시킨 MRSI 슬랩 이미지들을 확률 지도 형태로 나타낸 결과, 몇 가지 사실을 확인할 수 있었다.

우선 획득한 MRSI 슬랩 확률 지도를 통해, T1 강조영상을 기준으로 MRSI 데이터를 획득할 때 일관된 기준으로 MRSI 슬랩을 설정하고 있는지 알 수 있었다. 이러한 확률 지도가 없는 경우, 30개의 MRSI 및 T1 강조영상 데이터가 모두 다른 크기, 각도 및 위치를 가지고 있으므로 객관적인 기준으로 비교하기는 어렵다. 본 분석에서 사용된 데이터는 각 데이터별 슬랩 위치 및 각도에 차이가 있다는 사실을 사전에 알고 있었으며, 그 결과를 확률 지도를 통해 확인할 수 있었다. 하지만 각 데이터별 슬랩 위치 및 각도가 최대한 같아야 하는 연구나 분석이 있다면, 확률 지도를 통해 슬랩의 위치나 각도가 다른 슬랩과 비교했을 때 차이가 많이 있는 경우를 쉽게 발견할 수 있기 때문에 많은 도움이 될 것이다.

N-아세틸아스팔테이트에 대해 QC를 수행하고 그 기준을 통과한 MRSI 복셀들의 확률 지도를 이용하면, 해당 MRSI 데이터를 이용하여 뇌 전체의 평균 대사물질 농도를 획득하였을 때 해당 농도값이 뇌의

어느 부위로부터 획득한 평균값인지 파악할 수 있다. 또한 MRSI 데이터는 획득할 때 사용하는 TE 등의 스캔 파라미터에 따라 주로 fitting되는 대사물질이 달라지게 되며, fitting이 잘 되지 않을수록 QC를 통과하기 어렵기 때문에 뇌의 어느 부위에서 특정 대사물질이 잘 나타나는지 도 알 수 있다.

본 검증 분석에서 사용한 N-아세틸아스팔테이트 확률 지도를 보면, 뇌 외곽에 존재하는 회백질 부분에서 QC를 통과한 복셀이 적어지는 현상을 볼 수 있다. 이는 MRSI 데이터의 특성상 자연스러운 현상으로, 전체 뇌로부터 MRSI 데이터를 획득하는 경우 조직 종류의 차이에 따라 생기는 가변 자화율(variable magnetic susceptibility)에 의해 자장(magnetic field)의 지역적 불균질(local inhomogeneity)이 발생할 수 있으며 이는 특히 공기에 의한 영향을 많이 받는다(Gillard et al. 2004). 따라서 공기에 가까운 뇌 외곽이나 부비강(sinus)에 가까운 MRSI 복셀일수록 상대적으로 MRS 스펙트럼의 품질이 떨어질 수 있다.

확률 지도를 통해 T1 강조영상화된 MRSI 데이터를 비선형 정합시킨 이미지를 사용하여 복셀기반 형태분석법에 적용하려는 경우, 기존에 복셀기반 형태분석법을 위해 많이 사용되는 FSL-VBM이나 SPM(Statistical Parametric Mapping;

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 용 CAT (Computational Anatomy Toolbox; <http://www.neuro.uni-jena.de/cat>) 를 이용하여 분석하기에는 어려움이 있을 것으로 생각된다. 이러한 도구로 분석하는 T1 강조영상 전처리 데이터는 결측 자료(missing data)가 없기 때문에 결측 자료를 가정한 통계적 도구를 제공하고 있지 않기 때문이다. 하지만 기존 도구를 사용하지 않고, 직접 각 вок셀들로부터 값을 추출하여 결측 자료가 있어도 사용 가능한 통계적 방법을 이용하여 분석하면 통계적으로 결과를 도출하는 데 문제는 없을 것으로 생각된다.

위 문제를 해결하기 위한 다른 방법으로는 다중 대체(multiple imputation)가 있다. 이는 결측 자료를 통계적으로 채워 주는 방법으로, 이를 이용하여 QC를 통과하지 못해 결측 자료가 발생하는 경우 해당 대사물질의 값을 생성하여 채워줄 수 있다(김지은 et al. 2016). 결측 자료가 없는 데이터를 이용하면 기존 вок셀기반 형태분석법에 사용되는 분석 도구도 이용할 수 있을 것이다.

2. 프로그램의 장점 및 의의

본 프로그램은 MRSI 데이터를 T1 강조영상화하여, 이를 다양한 방식으로 응용하고 분석할 수 있도록 하는 프로그램이다. 특히 분석 과정을 자동화하고 간소화하여 유저의 적은 동작으로도 많은 작업을 수행하도록 하였는데, DICOM 파일에서 최대한 많은 정보를 읽어오고 활용하도록 한 부분이나 35종에 해당하는 대사물질의 농도 정보를 동시에 얻을 수 있도록 한 부분을 예로 들 수 있다. 이는 단순한 사용자의 편의성을 넘어, 분석에 소요되는 시간을 크게 단축시켜 줄 뿐만 아니라 복잡한 분석 과정에서 발생하는 실수나 오류도 최소화시켜 준다. 여기에 직관적이고 편한 그래픽 사용자 인터페이스(graphical user interface)를 채용하여 전문적 지식이 없어도 쉽게 사용 가능한 프로그램인 것 또한 큰 장점이다.

또한 이러한 분석 방식을 사용하는 프로그램 중 공개된 프로그램은 아직 없는 것으로 알고 있는데, 그런 의미에서 본 프로그램은 소스 코드를 포함하여 외부에 공개된 프로그램이라는 점에서 큰 의의가 있다. 지속적으로 본 프로그램의 기능을 확장하고 사용의 편의성을 강화하면, 국내 및 해외의 MRSI 데이터 분석 및 연구에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 생각된다.

본 프로그램은 Qt 프레임워크를 이용하여 개발하였기 때문에 마이크로소프트 윈도우(Microsoft Windows), 맥오에스(macOS), 다양한 리눅스(Linux) 환경에서 사용 가능한 크로스 플랫폼(cross-platform) 프로그램이다. 특히 뇌영상 분석의 경우 리눅스 환경에서 수행되는 경우가 많기 때문에, 리눅스에서 활용할 수 있다는 것은 큰 장점이라고 할 수 있다. 또한 본 프로그램은 C++로 작성되었기 때문에, 뇌영상 이미지 분석에 많이 사용되는 MATLAB(The MathWorks, Natick, MA, USA)이나 Python (<http://www.python.org>) 등의 언어에 비해 작업 속도도 매우 빠르다.

3. 프로그램의 추후 개선 방향

(1) 통계 기능 추가

본 프로그램을 사용하는 궁극적 목표는 MRSI 데이터를 다양한 방식으로 분석할 수 있도록 하는 것이다. 하지만 현재 본 프로그램은 데이터의 전처리 및 평균값을 계산하는 정도의 기능을 제공한다. 더 상세한 분석을 위해서는 외부 뇌영상 분석 프로그램이나 통계 분석 프로그램을 사용하면 되지만 번거롭고 시간 소요가 크기 때문에, 이러한 기능을 프로그램 자체적으로 지원하게 되면 더욱 쉽고 빠르게 다양한 분석을 수행하고 최종 결과를 확인할 수 있을 것이다. 특히 복셀기반 분석을 위해 필요한 통계적 기능인 결측 자료를 포함한 통계 및 다중 대치와 같은 기능은 외부 프로그램을 이용하여도 분석이 복잡해질 수 있기에, 이러한 기능의 추가가 필요하다.

(2) FSL 및 LCModel 기능과의 연계

본 프로그램에서는 전처리를 위해 FSL에서 제공하는 FSL-VBM, FLIRT 및 FNIRT 등 다양한 도구를 사용하고 LCModel 프로그램의 분석 결과를 이용하도록 되어 있다. FSL이나 LCModel 프로그램을 본 프로그램 내에서 편하게 실행할 수 있도록 하는 기능을

제공하면, 별도로 분석하는 번거로운 과정이 없어지므로 분석이 더 편리해질 것이다. LCModel 뿐만 아니라 다른 fitting 프로그램과도 연계되어서 작동하고, 궁극적으로는 이러한 기능들을 FSL 도구 등의 도움을 받지 않고 내부 알고리즘으로 계산할 수 있는 형태로 만들어진다면 가장 이상적일 것이다.

(3) 소뇌 제거 기능

MRSI 데이터를 분석할 때, 대뇌와 소뇌의 기능은 차이가 많이 나기 때문에 따로 분석해야 하는 경우가 많다. 하지만 이번에 분석에 사용한 MRSI 데이터처럼 슬랩에 소뇌가 포함되는 경우, FSL-VBM 결과에 수정을 가하거나 관심영역 마스크를 이용하지 않으면 프로그램 기능으로는 대뇌와 소뇌의 대사물질 농도를 따로 구할 수 없다. 프로그램 수준에서 소뇌를 제거하는 절차 혹은 기능이 추가된다면 대뇌의 대사물질 농도를 분석하기에 용이할 것으로 생각된다.

(4) 성능 향상

현재 본 프로그램도 충분히 좋은 성능을 가지고 있으나, 컴퓨터의 CPU(central processing unit) 병렬 처리를 이용하면 동시에 여러 데이터를 처리할 수 있어 작업 시간이 크게 단축될 것이다. 또는

GPGPU(general-purpose computing on graphics processing units)를 사용하여 내부 계산을 수행하도록 개선하면 계산 속도가 수 배에서 수십 배 빨라질 수 있다.

(5) 배치 작업 (batch processing)

현재 본 프로그램은 그래픽 사용자 인터페이스를 기준으로 설계되어 있다. 이는 프로그램 사용을 직관적이고 편하게 해 주지만, 많은 양의 데이터를 처리해야 할 때에는 수작업에 걸리는 시간이 너무 길어지게 할 수도 있다. 처리할 뇌영상 데이터의 목록, 대사물질 목록, QC 기준 등을 텍스트 파일 형식으로 만들어 입력하면, 입력된 내용을 바탕으로 작업을 연속으로 자동 수행할 수 있는 배치 작업 기능을 추가하는 것이 필요하다.

(6) 다양한 MR 스캐너 지원

본 프로그램은 Philips 스캐너로부터 획득한 MRSI 데이터를 분석하기에 특화된 프로그램으로, Siemens나 General Electric 등 다른 회사의 MR 장비로부터 획득한 데이터는 사용할 수 없다는 단점이 있다. 이는 MR 스캐너를 만드는 회사마다 DICOM 파일의 구조나 형태가 조금씩 다르기 때문에 발생하는 일로, 다양한 연구에

널리 사용되기 위해서는 Philips MR 스캐너 외 다른 MR 스캐너로부터 획득한 MRSI 및 DICOM 데이터도 활용할 수 있도록 기능을 개선하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, Villemure JG, Leblanc R, Olivier A, Pokrupa R, Arnold DL. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nat Med.* 1996;2(3):323–325.
2. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol.* 2002;52(1):20–28.
3. Schuff N, Amend D, Ezekiel F, Steinman SK, Tanabe J, Norman D, Jagust W, Kramer JH, Mastrianni JA, Fein G, Weiner MW. Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology.* 1997;49(6):1513–1521.

4. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA, Berman RM, Charney DS, Krystal JH. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(11):1043–1047.
5. Dong Z, Liu F, Kangarlu A, Peterson BS. Metabolite Mapping with Extended Brain Coverage Using a Fast Multisection MRSI Pulse Sequence and a Multichannel Coil. *International Journal of Biomedical Imaging*. 2012;2012.
6. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol*. 1993;34(6):788–794.
7. Barker PB, Gillard JH, van Zijl PC, Soher BJ, Hanley DF, Agildere AM, Oppenheimer SM, Bryan RN. Acute stroke: evaluation with serial proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 1994;192(3):723–732.

8. Govindaraju V, Gauger GE, Manley GT, Ebel A, Meeker M, Maudsley AA. Volumetric proton spectroscopic imaging of mild traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(5):730–737.
9. Sajja BR, Wolinsky JS, Narayana PA. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging clinics of North America*. 2009;19(1):45–58.
10. O'Neill J, Piacentini JC, Chang S, Levitt JG, Rozenman M, Bergman L, Salamon N, Alger JR, McCracken JT. MRSI correlates of cognitive–behavioral therapy in pediatric obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1):161–168.
11. Corrigan NM, Shaw DW, Estes AM, Richards TL, Munson J, Friedman SD, Dawson G, Artru AA, Dager SR. Atypical developmental patterns of brain chemistry in children with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):964–974.

12. 김지은, 이선희, 류영욱. 영상 분석 장치, 및 장치를 이용하여 영상을 분석하는 방법. *서울: 특허청*. 2016;10-1593380.
13. Provencher S. LCModel & LCMgui User' s Manual.
<http://s-provencher.com/pub/LCModel/manual/manualpdf>.
2016.
14. Barker PB, Soher BJ, Blackband SJ, Chatham JC, Mathews VP, Bryan RN. Quantitation of proton NMR spectra of the human brain using tissue water as an internal concentration reference. *NMR Biomed*. 1993;6(1):89-94.
15. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*. 1993;30(6):672-679.
16. Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson*. 1997;129(1):35-43.
17. Stefan D, Di Cesare F, Andrasescu A, Popa E, Lazariev A, Vescovo E, Strbak O, Williams S, Starcuk Z, Cabanas M,

- van Ormondt D, Graveron-Demilly D. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Meas Sci Technol*. 2009;20(10).
18. Wilson M, Reynolds G, Kauppinen RA, Arvanitis TN, Peet AC. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo $(1)H$ magnetic resonance spectroscopy data. *Magn Reson Med*. 2011;65(1):1–12.
 19. Crane JC, Olson MP, Nelson SJ. SIVIC: open-source, standards-based software for DICOM MR spectroscopy workflows. *Journal of Biomedical Imaging*. 2013;2013:12.
 20. O'Neill J, Tseng P, Pagare R, Frew A, Tafazoli S, Alger J. MRSI Voxel Picker (MVP): software for co-evaluation of structural and spectroscopic information. *ISMRM Workshop on Data Processing for MR Spectroscopy and Imaging*. 2006.
 21. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, Davies G, Griffin CM, McLean MA, Rashid W, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Miller DH. Metabolite changes in early relapsing–

- remitting multiple sclerosis. A two year follow-up study.
J Neurol. 2006;253(2):224–230.
22. Kreis R. Issues of spectral quality in clinical ^1H -magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. *NMR Biomed.* 2004;17(6):361–381.
 23. Upton G, Cook I. *Understanding statistics*. Oxford University Press; 1996.
 24. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JB. User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV axis I Disorders—Research version. *New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.* 1996.
 25. Srinivasan R, Vigneron D, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S. A comparative study of myo-inositol quantification using LCmodel at 1.5 T and 3.0 T with 3 D ^1H -proton spectroscopic imaging of the human brain. *Magn Reson Imaging.* 2004;22(4):523–528.
 26. Langer DL, Rakaric P, Kirilova A, Jaffray DA, Damyanovich AZ. Assessment of metabolite quantitation

- reproducibility in serial 3D-H-1-MR spectroscopic Imaging of human brain using stereotactic repositioning. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;58(4):666–673.
27. Corrigan NM, Richards TL, Friedman SD, Petropoulos H, Dager SR. Improving 1H MRSI measurement of cerebral lactate for clinical applications. *Psychiat Res-Neuroim*. 2010;182(1):40–47.
 28. O'Neill J, Seese R, Hudkins M, Siddarth P, Levitt J, Tseng PB, Wu KN, Gurbani S, Shields WD, Caplan R. H-1 MRSI and social communication deficits in pediatric complex partial seizures. *Epilepsia*. 2011;52(9):1705–1714.
 29. Wijnen JP, Idema AJ, Stawicki M, Lagemaat MW, Wesseling P, Wright AJ, Scheenen TW, Heerschap A. Quantitative short echo time 1H MRSI of the peripheral edematous region of human brain tumors in the differentiation between glioblastoma, metastasis, and meningioma. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1072–1082.

30. Tafazoli S, O'Neill J, Bejjani A, Ly R, Salamon N, McCracken JT, Alger JR, Levitt JG. 1H MRSI of middle frontal gyrus in pediatric ADHD. *J Psychiatr Res.* 2013;47(4):505–512.
31. Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, Canaran G, Rylett RJ, Neufeld RW. Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(10):959–965.
32. Hennig J, Pfister H, Ernst T, Ott D. Direct absolute quantification of metabolites in the human brain with in vivo localized proton spectroscopy. *NMR Biomed.* 1992;5(4):193–199.
33. Lim KO, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and

- white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(4):346–352.
34. Geurts JJ, Barkhof F, Castelijns JA, Uitdehaag BM, Polman CH, Pouwels PJ. Quantitative 1H–MRS of healthy human cortex, hippocampus, and thalamus: metabolite concentrations, quantification precision, and reproducibility. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(3):366–371.
35. Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, Chard D, Parker GJ, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing–remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol*. 2001;248(2):131–138.
36. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Jung RE, Petropoulos H, Hart BL, Blanchard J, Keith SJ, Brooks WM. Effects of chronic haloperidol and clozapine

- treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2001;107(3):135–149.
37. Schubert F, Seifert F, Elster C, Link A, Walzel M, Mientus S, Haas J, Rinneberg H. Serial 1H–MRS in relapsing–remitting multiple sclerosis: effects of interferon–beta therapy on absolute metabolite concentrations. *MAGMA.* 2002;14(3):213–222.
 38. Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, Williams SC, Simmons A, Greenwood K, Ron MA. Frontal lobe N–acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2003;64(1):63–71.
 39. Tunc–Skarka N, Weber–Fahr W, Hoerst M, Meyer–Lindenberg A, Zink M, Ende G. MR spectroscopic evaluation of N–acetylaspartate's T2 relaxation time and concentration corroborates white matter abnormalities in schizophrenia. *Neuroimage.* 2009;48(3):525–531.
 40. Gussew A, Rzanny R, Gullmar D, Scholle HC, Reichenbach JR. 1H–MR spectroscopic detection of

metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain.

Neuroimage. 2011;54(2):1315–1323.

41. Foerster BU, Tomasi D, Caparelli EC. Magnetic field shift due to mechanical vibration in functional magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;54(5):1261–1267.
42. Vannesjo SJ, Haeberlin M, Kasper L, Pavan M, Wilm BJ, Barmet C, Pruessmann KP. Gradient system characterization by impulse response measurements with a dynamic field camera. *Magn Reson Med*. 2013;69(2):583–593.
43. Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Giannatempo GM, Nemore F, Piccirillo M, Bonavita S, Tedeschi G, Scarabino T. High-field proton MRS of human brain. *Eur J Radiol*. 2003;48(2):146–153.
44. Wright AC, Song HK, Wehrli FW. In vivo MR micro imaging with conventional radiofrequency coils cooled to 77 degrees K. *Magn Reson Med*. 2000;43(2):163–169.

45. Gasparovic C, Song T, Devier D, Bockholt HJ, Caprihan A, Mullins PG, Posse S, Jung RE, Morrison LA. Use of tissue water as a concentration reference for proton spectroscopic imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;55(6):1219–1226.
46. Gillard JH, Waldman AD, Barker PB. *Clinical MR neuroimaging: diffusion, perfusion and spectroscopy*. Cambridge University Press; 2004.

ABSTRACT

Development and application of
magnetic resonance spectroscopic imaging analysis software
using a voxel-based method

Sunho Lee

Interdisciplinary Program in Neuroscience

Seoul National University

Introduction: Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive method for investigating characteristics of in-vivo biological metabolites, which may be used for diagnosis and research of various disorders. Magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) is a method to obtain MRS data from multiple voxels simultaneously. Since MRSI acquires metabolite information from a large number of voxels, analysis of MRSI data is complicated and requires unique approaches that are different from those used for analysis of MRS data.

However, thus far this need for MRSI-specific analysis has not been sufficiently met by existing methods and programs. Thus, a new program that provides MRSI-focused functions, such as to convert the format of MRSI data into a format resembling to that of T1-weighted data, is needed to overcome the current limitations of MRSI analysis.

Development of the MRSI Analysis Program: The main feature of the program developed in the current study is to convert the format of MRSI data into a format resembling that of T1-weighted image data. To retrieve magnetic resonance imaging (MRI) scan parameters, the program reads data from Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) files automatically. Using scan parameters and relevant transformation matrices, the program creates "T1-weighted-like MRSI images" based on the originally provided MRSI and T1-weighted data. This program includes various other features, such as parsing LCModel data, calculating partial-volume correction, finding MRSI voxels corresponding to the

region of interest (ROI), performing quality controls, calculating average chemical concentrations, and visualizing brain image files.

Program Verification: T1-weighted images and MRSI data were acquired from 30 healthy adult participants. T1-weighted images were preprocessed using dcm2nii and FSL tools. MRSI data were fitted by LCModel. To verify the developed program, identifying MRSI voxels corresponding to an ROI mask, calculating average absolute concentration values of metabolites, and processing images for voxel-based morphometry were performed.

Results: The current program's function to find MRSI voxels corresponding to an ROI mask was successfully verified. The average chemical concentrations in the participants were calculated as follow: creatine and phosphocreatine = 9.72 mM; glycerophosphocholine and phosphocholine = 3.09 mM; glutamate and glutamine = 16.61 mM; myo-inositol = 5.53

mM; N-acetylaspartate = 16.22 mM. Probability maps presenting placement of MRSI slabs and distributions of N-acetylaspartate, which was chosen as the metabolite of interest for verification, were successfully acquired from T1-formatted MRSI images that were non-linearly registered to a standard MNI template image.

Conclusions: The program developed in the current study provides many features, most notably conversion of MRSI data into T1-weighted-formatted images, and enables various approaches for MRSI analysis, which have not been sufficiently supported by pre-existing methods and programs. The program also enhances user convenience through automation and visualization. Furthermore, the usefulness of the program has been successfully verified when the program was tested and utilized for MRSI analysis. In conclusion, the current program may contribute to more convenient and rapid analysis of MRSI data.

Keywords: Magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI),
brain imaging, metabolites, voxel-based morphometry (VBM),
program development

Student Number: 2011–20438